

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

**小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止
するための治療法の確立に関する研究**

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岡本美孝

(千葉大学大学院医学研究院)

平成17年(2005年)3月

目 次

I. 総括研究報告	
小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための 治療法の確立に関する研究 岡本 美孝	----- 1
II. 分担研究報告	
1. 小児アレルギー性鼻炎に及ぼす感染の影響 岡本 美孝	----- 8
2. 小児アレルギー性鼻炎の減感作療法及び薬物療法に 関する検討 石川 和夫	----- 11
3. 小児アレルギー性鼻炎における免疫療法の治療的、予 防的効果に関する研究 大久保 公裕	----- 14
4. 減感作治療後の長期経過ならびに小児アレルギー性 鼻炎の他のアレルギー疾患との関連についての研究 大川 徹	----- 17
5. 小児気管支喘息とアレルギー性鼻炎の関連に関する 疫学的研究 河野 陽一	----- 19
6. 小児アレルギー性鼻炎の感作率、有症率に関する疫学 調査 島 正之	----- 22
7. メモリーTh2 細胞研究 中山 俊憲	----- 25
8. 小児アレルギー性鼻炎に対する舌下減感作療法の有 効性の検討 花澤 豊行	----- 28
9. 小児アレルギー性鼻炎：扁桃の免疫応答からの検討 堀口 茂俊	----- 30
10. 減感作治療を行ったアレルギー性鼻炎の聴器の症状 推移、他の抗原によるアレルギー発症の有無、喘息の 発症の有無に関する追跡調査研究 増山 敬祐	----- 32
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 34
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 35

小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究

主任研究者：岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教授

研究要旨

増加する小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止する治療法の確立を目的として、小児アレルギー性鼻炎の現状、自然史、小児で罹患頻度が高い感染とアレルギー性鼻炎との関連、上気道の代表的粘膜リンパ組織であり小児期に活発に増殖する扁桃のアレルギー性鼻炎への関与、喘息を代表とする他の小児アレルギー疾患との相互関連、一旦形成されたTh2細胞のメモリー機能の維持機構を明らかにする。研究を開始し、以下の結果が得られた。(1) 小児アレルギー性鼻炎患者数は依然増加がみられる。(2) 薬物による対症療法を中心として行った小児スギ花粉症患者の15-25年の長期経過は不良で、改善例は20%以下であった。また、小児通年性ハウスダストアレルギー性鼻炎患者の長期経過は自覚的には改善がみられたが、重症度評価では重症、中等症の割合に改善はみられなかった。(3) 小児アレルギー性鼻炎患者の経過を追った5-25年間で約5%に新たな喘息の発症がみられた。(4) 小児アレルギー性鼻炎に対する減感作療法は長期予後を改善し、また喘息の新たな発症を阻止する可能性がみられた。(5) 小児喘息患者では75%にアレルギー性鼻炎の合併がみられ、その40%で症状の連動がみられた。(6) 小児喘息患者の保護者の印象では18.5%の患者にアレルギー性鼻炎の明らかな先行があり、その場合の鼻炎の発症は平均1.4歳と早かった。(7) Th2メモリー細胞の形質維持にはクロマチンリモデリングが重要だが、 IL-4 は不要であった。また、具体的な治療法の確立として小児アレルギー性鼻炎患者に対して舌下減感作療法を開始した。

分担研究者

石川 和夫 秋田大学医学部感覚器学講座
耳鼻咽喉科学教授
大久保 公裕 日本医科大学医学部
耳鼻咽喉科学助教授
大川 徹 千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学助手
河野 陽一 千葉大学大学院医学研究院
小児病態学教授
島 正之 兵庫医科大学
公衆衛生学教授
中山 俊憲 千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学教授
花澤 豊行 千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学講師
堀口 茂俊 千葉大学医学部附属病院
耳鼻咽喉・頭頸部外科助手
増山 敬祐 山梨大学医学部
耳鼻咽喉科学教授

研究協力者

本田 耕平 秋田大学医学部感覚器学講座
耳鼻咽喉科講師
伊藤 永子 秋田大学医学部感覚器学講座
耳鼻咽喉科助手
下条 直樹 千葉大学大学院医学研究院
小児病態学講師
山口 賢一 千葉市立海浜病院
小児科
星岡 明 千葉県こども病院
アレルギー科科長
鈴木 修一 千葉大学大学院医学研究院
小児病態学大学院生
工藤 典代 千葉県こども病院
耳鼻咽喉科科長
仲野 公一 千葉市立青葉病院
耳鼻咽喉科部長
櫻井 大樹 千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学助手

留守 卓也	千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科助手
茶菌 英明	千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科医員
米倉 修二	千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科医員
松崎 全成	山梨大学医学部 耳鼻咽喉科学講師
松岡 伴和	山梨大学医学部 耳鼻咽喉科学助手
遠藤 周一郎	山梨大学医学部 耳鼻咽喉科学助手

A. 研究目的

アレルギー性鼻炎患者の増加が問題となっており、現在全国民の約 20%が罹患していると推定されている。特に小児では、従来から発症が多かった通年性アレルギー性鼻炎に加えて、成人での発症が中心であったスギ花粉症の小児での増加が問題となっている。この小児のアレルギー性鼻炎の特徴として、自然寛解が他のアレルギー疾患と比較して少なく成人へ移行してしまう症例が多いことが知られていたが、現在増加しているスギ花粉症についての長期経過については明らかになっていない。成人のスギ花粉症では 20 歳代での発症が中高年での発症者に比べ自然寛解しにくいことを以前報告しているが、発症が増加している小児アレルギー性鼻炎患児は、今後長期にわたって症状に苦しむ可能性がある。小児アレルギー性鼻炎に対しては、単に対症療法により症状のコントロールをはかるのみではなく、成人への移行の阻止をはかることが必要である。本研究では、・小児アレルギー性鼻炎の現状とその自然史、・対症療法として薬物治療を行った場合の経過、・現在唯一の根本治療の可能性を持つ減感作療法の効果とその長期予後、・小児で罹患の多い感染とアレルギー性鼻炎との関連、・上気道の代表的粘膜リンパ組織であり小児で増大する扁桃のアレルギー性鼻炎への関与、を明らかにする。

さらに、小児アレルギー性鼻炎の他の代表的小児アレルギー疾患である喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎との関連は、アレルギーマーチとして知られているが、実際には詳細な検討は十分に行われていない。小児アレルギー性鼻炎の根本治療をはかるためには、各疾患の発症に関する相互関連の解明は重要であり、小児科と耳鼻咽喉科で密接に連携

した prospective study を行うことで明らかにする。また、一旦形成された Th2 細胞のメモリー機構は長期維持されるが、そのメカニズムを基礎研究から明らかにして将来への臨床展開に結びつける。

以上を踏まえながら小児アレルギー性鼻炎の成人への移行阻止をはかるための新しい治療法の検討を行う。現在、進行中の成人アレルギー性鼻炎患者への BCG ワクチン療法、乳酸菌療法などについて、その結果を待って小児アレルギー性鼻炎患者での臨床検討も本研究期間中に検討する。

B. 研究方法

- ・小児のアレルゲン感作率、アレルギー性鼻炎の有症率ならびにその変動について小学生を対象にアンケート、血清特異的 IgE 検査を中心に 7 年間にわたる調査をまとめた。
- ・薬物療法を中心に、あるいは減感作療法を行った患者へのアンケート調査を行い、その後の臨床症状の変化、経過、他のアレルゲンによる発症の有無、喘息など他のアレルギー疾患の発症の有無について検討した。
- ・小児喘息患者を対象にアレルギー性鼻炎の合併の有無、あるいはアレルギー性鼻炎症状の喘息症状への影響、喘息発症前のアレルギー性鼻炎の有無についてのアンケート調査を行った。
- ・小児アレルギー性鼻炎に対して、皮内投与に用いる抗原エキスをを用いた舌下減感作療法を計画し、投与を開始した。
- ・減感作療法の奏効機序について特異的 T 細胞クローンからの検討を開始した。
- ・小児喘息、食物アレルギーあるいはアトピー性皮膚炎患者のアレルギー性鼻炎発症との関連を小児科と耳鼻咽喉科が共同で prospective study を開始した。
- ・小児アレルギー性鼻炎に及ぼす感染の影響について、まず急性上気道炎の成人での鼻粘膜ヒスタミン過敏性、鼻汁中の炎症メディエーターの検討とマウスを用いた感染実験を行い検討した。小児アレルギー性鼻炎患者の自然感染とその鼻炎症状に及ぼす検討を本年度スギ花粉飛散期より開始する。
- ・小児扁桃のウイルスならびにアレルゲン特異的メモリー T 細胞のクローン解析を行い、小児の上気道粘膜での感染と感作との関連について検討した。

- ・ Th2 細胞のメモリー維持機構について、マウスを用いた Th2 細胞の移入実験ならびにクロマチンリモデリングの解析から検討を行った。

倫理面への配慮

本研究を遂行するにあたり、対象とする患者からの情報取得はアンケートに基づいて十分な了解を得て行い、また、提供される血液や扁桃などの検討の取得に際しては、担当医師から研究の方法、必要性、危険性および有用性、さらに拒否しても不利益にならないことを十分に説明した後、同意が得られた場合のみ行った。また、扁桃の実験内容、舌下減感作療法については学内倫理委員会に申請し許可を得た。実験動物を用いた研究は、動物愛護に配慮し実験は実験動物委員会の規定に従い遂行した。

C. 結果

- (1) 小児アレルギー性鼻炎の疫学調査；島は同一地域 7 年間にわたる小学生の調査から小児でのダニ抗体陽性率、小児アレルギー性鼻炎の有症率の増加、スギ花粉抗体陽性率の飛散花粉による変動を明らかにした。また喘息患者のアレルギー性鼻炎の合併、発症が高いこと、アレルギー性鼻炎有症者の喘息発症が高いことも認めた。
- (2) 小児アレルギー性鼻炎の長期経過；大川らの検討では、15 年以上経過を追うことが出来た薬物治療を中心とした小児スギ花粉症治療群では 20% にしか改善が認められなかった。一方、減感作療法群では成人に比べ小児で有効性が高く長期経過でも 70% 以上に改善を認めた。大久保、石川、増山らの検討でも小児に減感作療法の有効性が高く、かつその長期経過も良好であり、さらに喘息やアトピー性皮膚炎の発症が少なかった。
- (3) 小児喘息患者からのアレルギー性鼻炎についての検討；河野らは小児喘息患者らへのアンケート調査の検討から小児喘息患者でのアレルギー性鼻炎合併が 75% と高く、かつ鼻炎の悪化が喘息の悪化と連動する患者が半数近くを占めること、また、アレルギー性鼻炎が喘息に先行する患児を認めた。
- (4) 小児アレルギー性鼻炎に及ぼす感染の影響；岡本らは成人急性上気道炎患者及びマウスを用いた検討から鼻粘膜へのウイルス感染により鼻粘膜過敏性亢進が引き起こされ、特に感作鼻粘膜では過敏性が著しく亢進し、この機序として鼻粘膜上

皮細胞障害以外に、炎症性サイトカインとさらに神経ペプチド受容体の関与が大きいことを示した。

- (5) 小児扁桃の免疫応答について；堀口らは小児扁桃のアレルゲン及びウイルスに対するメモリー T 細胞の解析から、小児扁桃中には RS ウイルスやインフルエンザウイルスに対するメモリー T 細胞の存在が高い割合で認められ、同時に、末梢血中には認められない IL-10 産生の特異的調節性 T 細胞の存在も扁桃には明らかに存在した。ダニやスギといったアレルゲンに対しては Th2 クローンが確認され、血中よりも頻度は高いが血中 IgE 抗体との相関はなく、また、IL-4 と IL-5 のクローンサイズにも相関は認められなかった。
- (6) メモリー Th2 細胞研究；中山は抗原特異的なナイーブ CD4T 細胞を IL-4 と抗原で培養して Th2 細胞分化を誘導し、マウスへ移入することで多数のメモリー Th2 細胞を調節する方法を確立し、本法により IL-4 がメモリー Th2 細胞の形成、維持に必須ではないことを明らかにした。さらに Th2 サイトカイン遺伝子座のクロマチンリモデリングに関連した調節機構を明らかにした。
- (7) その他；今シーズン花粉症に向けて小児舌下減感作療法を開始した。減感作療法の奏効機序の検討を開始した。小児喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻炎との関連について prospective study を開始した。

D. 考察

同一地域での小学生の 7 年間にわたる調査から、小児のアレルゲン感作率、アレルギー性鼻炎の有症率が年毎に増加していることが明示された。スギ花粉感作率はスギ花粉飛散数の影響を直接受けることがみられ、今後もスギ花粉飛散の増加が予想される中、小児患者の増加が危惧される。また、本調査からアレルギー性鼻炎が喘息との高い合併率を有し、かつ喘息発症の危険因子となることも認められ、アレルギー性鼻炎の治療が単に鼻炎症状の改善にとどまらないことが確認された。一方、小児のスギ花粉症に対する薬物治療を中心とした対症療法を受けた小児での 15 年以上に亘る長期経過後の評価では、改善した例がほとんど認められなかったのに対し、減感作療法を受けた小児では 15 年以上の長期経過後も 70-80% に改善が認められており、小児での自然寛解の低いこと、減感作療法の高い意義が示された。

さらに、減感作療法の有用性は原疾患の改善に留まらず、喘息、アトピー性皮膚炎などの他のアレルギー疾患の発症にも実際に抑制的に作用していることが示唆され、減感作療法は特に小児で有用性、必要性が非常に高いと考えられる。しかし、実際にはこの減感作療法を受ける患者数は年々減少していることが知られている。その普及のためには、現行の皮内注射投与方法での大きな障害となっている頻回の通院の必要性、アナフィラキシーなどの副作用の危険性について改善をはかること、及びいまだ十分にコンセンサスが得られていない減感作療法の奏効機序を明らかにすることが必要である。奏効機序の解明については、抗原特異的なT細胞クローンの詳細な検討から、また投与方法について通院回数や副作用の軽減が期待される舌下減感作療法について小児アレルギー性鼻炎での有効性について検討が開始され、その結果が期待される。

小児喘息患者の検討では喘息とアレルギー性鼻炎の合併率が高いことが再認識され、さらに鼻炎と喘息の症状悪化が連動する例が少ないこと、アレルギー性鼻炎発症が喘息発症に先行する患児の存在も本アンケート調査から確認され、アレルギー疾患全体を考慮すると、アレルギー性鼻炎の治療の重要性、early interventionの意義が指摘された。今後小児アレルギー性鼻炎の新たな治療を検討する上で重要な観点になると思われる。

アレルギー疾患の病態にはTh1/Th2 サイトカインの dysregulation が存在することが指摘されている。このアンバランスに関連して発症に hygiene 仮説も提唱され、感染とアレルギーの関連は特に気道、なかでも感染罹患の頻度が高い小児では予防や治療と関連して重要な問題である。しかし、これまでアレルギー性鼻炎と感染との関連に関してはほとんど明らかになっていない。今回のマウスや成人患者での検討からウイルス感染が鼻粘膜過敏性の亢進に作用し、この機序として特に神経ペプチドの関与が想定された。今後小児患者での臨床研究を進めたい。また、アレルギー、微生物に対する免疫応答に際し上気道の代表的粘膜リンパ組織である扁桃の意義が注目される。特に小児では扁桃の活発な活動や増殖がみられるが、ヒト扁桃の機能、アレルギー疾患への関与については不明である。今回の検討で扁桃には末梢血に比較して各種ウイルスに対するメモリーTc1 やアレルギー特異的Th2 が多数認められたが、同時に調節性T細胞の存在も扁桃に特有であった。

このような多数の調節性T細胞の存在は免疫寛容誘導器官として、扁桃の機能研究の新しい切り口になることが期待される。また、これまで一旦形成されたTh2細胞のメモリー機能は非常に長期に持続することが知られてはいるが、このメモリー機能の形成、維持機構は全く明らかになっていない。今回の研究から多数のメモリーTh2細胞を調整出来る実験系が確立され、本法からメモリー細胞の形成、維持にIL-4が必須でないことも明らかとなり、さらに維持機序解明への取り組みが進んでいる。またクロマチンレベルの解析からTh2サイトカイン遺伝子座の転写活性と相関するヒストンアセチル化の調節機構の解明も進み、小児で一旦形成されたTh2メモリー機構の維持の解明や制御は、成人への移行を阻止するための重要な手段を提供することが期待される。

今後は以上の研究をさらに発展させ、同時に小児喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎との関連を検討する prospective study を推進して小児アレルギー性鼻炎の根本的対策の構築を進めていくことが重要と考えられる。また、現在進行中、あるいは今年度のスギ花粉飛散期の臨床研究が予定されている成人患者対象としたBCGワクチン療法、乳酸菌によるプロバイオテックス等の新治療の有用性が確認できれば小児への展開を準備したい。

E. 結論

- 小児の感作率、アレルギー性鼻炎有症率の上昇が続いている。
- 小児スギ花粉症の自然寛解は15年以上の長期でみても少ない。
- 減感作療法は鼻炎症状のみでなく、他のアレルギー疾患の発症の抑制にも作用する。
- アレルギー性鼻炎と喘息の合併は高く、症状の連動もみられるが、鼻炎の発症が喘息に先行する例もある。
- アレルギー性鼻炎と感染とは密接な関連があり、アレルギー、微生物に常時曝露される小児扁桃では調節性T細胞も多数みられ、扁桃の機能解明も併せて上気道の感染とアレルギーとの相互作用について検討を進める必要がある。
- Th2細胞のメモリー機構の維持の研究に非常に有用な新規実験系が確立され、維持に関する一つの分子機構が明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamoto.Y., Matsuzaki.Z., Matsuoka.T., Horiguchi.S: Influence of viral infection on the development of nasal hypersensitivity. *Clinical and Experimental Allergy*. in press.
2. Okamoto.Y., Sakurai.D., Horiguchi.S.: Allergic rhinitis in children: environmental factors. *Clinical and Experimental Allergy reviews* 4:9-14,2004.
3. Horiguchi.S., Okamoto.Y., Chazono.H., Sakurai.D: Expression of membrane-bound CD23 in nasal B cells from patients with perennial allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 94:286-291,2005.
4. Okamoto.Y., Tomemori.T., Horiguchi.S., Takahashi.G.: Influence of viral infection and allergic sensitization in acute middle ear inflammation. *Proceeding of International Symposium of Otitis Media*. in press.
5. Yokoo.E., Yatomi.Y., Takafuta.T., Osada.M., Okamoto.Y., Ozaki.Y.: Sphingosine 1-phosphate inhibits migration of RBL-2H3 cells via SIP2: cross-talk between platelets and mast cells. *The Journal of Biochemistry* 135: 673-681,2004
6. 岡本美孝, 堀口茂俊, 櫻井大樹: Th1/Th2 バランスとアレルギー疾患. *Animus*34:26-29,2004.
7. 岡本美孝: アレルギー性鼻炎治療ガイドラインについて *medicina* 41:364-365,2004.
8. 岡本美孝: 花粉症はなぜ増えているのか (環境要因). *からだの科学* 235:28-31,2004.
9. 岡本美孝: 鼻閉の強い花粉症症例への対応. *臨床医* 30:172-173,2004.
10. 岡本美孝: 急性・慢性副鼻腔炎. *治療* 86:837-840,2004
11. 岡本美孝: ウイルス感染とアレルギー性鼻炎, 喘息. *Progress in Medicine* 24:3211-3214,2004.
12. 岡本美孝: アレルギー性鼻炎・花粉症と抗アレルギー薬. *アレルギー・免疫* 12:168-172,2005.
13. 岡本美孝: アレルギー性鼻炎—スギ花粉症を中心に— *Allergia Trends* 6:10-13,2004.
14. 大塚雄一郎, 花澤豊行, 岡本美孝: 鼻炎ロイコトリエン アレルギー科 17:428-435,2004.
15. 大川 徹: 花粉症は増えているか *からだの科学* 235:22-27,2004.
16. 堀口茂俊: メモリー・キラーT 細胞の非リンパ組織局在の機序 *臨床免疫* 43:97-101,2005.
17. Honda K, Marquillies P, Capron M, Dombrowicz D: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is expressed in airways and inhibits features of airway remodeling in a mouse asthma model. *J Allergy Clin Immunol*. 113:882-888, 2004
18. 本田耕平, 石川和夫: 好酸球を標的にした治療. *アレルギー・免疫* 12 : 190-196,2005
19. 本田耕平,他: アレルギー性鼻炎の手術. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 76 : 985-990, 2004
20. 大久保公裕,奥田稔:インターネットを用いたアレルギー性鼻炎患者に対するアンケート調査結果. *アレルギー・免疫* 11: 100-115,2004.
21. 大久保公裕,奥田稔: 塩酸エピナスチンドライシロップの小児アレルギー性鼻炎における臨床試験. *耳鼻臨床補* 114: 1-21, 2004
22. 大久保公裕: 小児アレルギー性鼻炎 (花粉症) の長期予後. *アレルギー・免疫* 11: 72-77, 2004
23. Okubo.K., Gotoh.M. and Okuda.M.: Prevalence of Japanese cedar pollinosis in children aged under 15 years throughout Japan. *Clin Exp All Rev* 4: 31-34, 2004
24. Okubo.K., Gotoh.M., Shimada.K., Ristu.M., Kobayashi.M. and Okuda.M.: Effect of fexofenadine on the quality of life of Japanese cedar pollinosis patients. *Allergology International* 53: 245-254, 2004

25. 大久保公裕,永倉俊和,臼井秀夫,八木尚子,横森淳二,植地康之,永田博: 小児花粉症患者におけるプロピオン酸フルチカゾンの有効性. 安全性及び鼻炎 QOL の検討. *アレルギー・免疫* 12: 148-161, 2005
26. Shimojo.N., Suzuki.S., Tomiita.M., Inoue.Y., Nakano.K., Kohno.Y.: Allergic rhinitis in children: association with asthma. *Clin Exp All Rev* 4:21-25, 2004.
27. 島 正之: 小児スギ花粉症の有症率, 感作率の年次推移と今後の展望. *アレルギー科*, 19:19-25, 2005.
28. Koike, J., Wakao, H., Ishizuka, Y., Sato, T., Hamaoki, M., Seino, K., Koseki, H., Nakayama, T., and Taniguchi, M.: Bone marrow allograft rejection mediated by a novel murine NK receptor, NKG2I. *J. Exp. Med.* 199:137-143, 2004.
29. Watanabe, H., Shimizu, T., Nishihara, J., Abe, R., Nakayama, T., Taniguchi, M., Sabe, H., Ishibashi, T., and Shimizu, H.: Ultraviolet A-induced production of matrix metalloproteinase-1 is mediated by macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human dermal fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 279:1676-1683, 2004.
30. Hasegawa, A., Cheng, X., Kajino, K., Berezov, A., Murata, K., Nakayama, T., Yagita, H., Murali, R., and Greene, M. I.: Fas-disabling small exocyclic peptide mimetics limit apoptosis by an unexpected mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:6599-6604, 2004.
31. Kobayashi, S., Kaneko, Y., Seino, K., Yamada, Y., Motohashi, S., Koike, J., Sugaya, K., Kuriyama, T., Asano, S., Tsuda, T., Wakao, H., Harada, M., Kojo, S., Nakayama, T., and Taniguchi, M.: Impaired IFN- γ production of Va24 NKT cells in non-remitting sarcoidosis. *Int. Immunol.* 16:215-222, 2004.
32. Harada, M., Seino, K., Wakao, H., Sakata, S., Ishizuka, Y., Ito, T., Kojo, S., Nakayama, T., and Taniguchi, M.: Down-regulation of the invariant Va14 antigen receptor in NKT cells upon activation. *Int. Immunol.* 16:241-247, 2004.
33. Inami, M., Yamashita, M., Tenda, Y., Hasegawa, A., Kimura, M., Hashimoto, K., Seki, N., Taniguchi, M., and Nakayama, T.: CD28 costimulation controls histone hyperacetylation of the IL-5 gene locus in developing Th2 cells. *J. Biol. Chem.* 279:23123-23133, 2004.
34. Yamashita, M., Ukai-Tadenuma, M., Miyamoto, T., Sugaya, K., Hosokawa, H., Hasegawa, A., Kimura, M., Taniguchi, M., DeGregori, J., and Nakayama, T.: Essential role of GATA3 for the maintenance of Type 2 helper T (Th2) cytokine production and chromatin remodeling at the Th2 cytokine gene loci. *J. Biol. Chem.* 279:26983-26990, 2004.
35. Shimizu, E., Koike, J., Wakao, H., Seino, K., Koseki, H., Kakiuchi, T., Nakayama, T., and Taniguchi, M.: Role of a NK receptor, KLRE-1, in bone marrow allograft rejection: analysis with KLRE-1 deficient mice. *Blood* 104:781-783, 2004.
36. Yamashita, M., Shinnakasu, R., Nigo, Y., Kimura, M., Hasegawa, A., Taniguchi, M., and Nakayama, T.: Interleukin (IL)-4-independent maintenance of histone modification of the IL-4 gene loci in memory Th2 cells. *J. Biol. Chem.* 279:39454-39464, 2004.
37. Nakai, Y., Iwabuchi, K., Fujii, S., Ishimori, N., Dashtsoodol, N., Watano, K., Mishima, T., Iwabuchi, C., Tanaka, S., Bezbradica, J. S., Nakayama, T., Taniguchi, M., Miyake, S., Yamamura, T., Kitabatake, A., Joyce, S., Van Kaer, L., and Onoe, K.: Natural killer T cells accelerate atherosclerosis in mice. Short title: NKT cells and atherosclerosis in mice. *Blood* 104:2051-2059, 2004.
38. Diao, H., Kon, S., Iwabuchi, K., Kimura, C., Morimoto, J., Ito, D., Segawa, T., Maeda, M., Hamuro, J., Nakayama, T., Taniguchi, M., Yagita, H., Van Kaer, L., Onoe, K., Denhardt, D., Rittling, S., and Uede, T.: Osteopontin as a mediator of NKT cell function in T cell-mediated liver diseases. *Immunity* 21:539-550, 2004.
39. Katsumoto, T., Kimura, M., Yamashita, M., Hosokawa, H., Hashimoto, K., Hasegawa, A., Omoni, M., Miyamoto, T., Taniguchi, M., and Nakayama, T.: STAT6-dependent differentiation and production of IL-5 and IL-13 in murine NK2 cells. *J. Immunol.* 173:4967-4975, 2004.
40. 増山敬祐: EBM に基づく鼻アレルギー診療ガイドラインの活用と問題点を探る. 2. 花粉症治療の選択法. *Progress in Medicine* 23: 3174-3178, 2003.
41. 増山敬祐: ステロイド剤の薬物療法 花粉症・アレルギー性鼻炎. *薬局* 54: 25-33, 2003.
42. 増山敬祐: 病態に則した診断へのアプローチ 2. アレルギー性鼻炎. *日本内科学会雑誌* 93: 12-18, 2004.

43. Masuyama, K.: Treatment options for children with allergic rhinitis.
Clin Exp All Rev 4:27-29, 2004
2. 学会発表
1. 岡本美孝: 鼻アレルギーの研究の最近の進歩(教育セミナー),
第54回日本アレルギー学会総会(東京, 2004.11)
 2. 大川 徹, 小林皇一, 茶菌英明, 堀口茂俊, 岡本美孝: 花粉症に
対する抗ヒスタミン薬と点鼻ステロイド薬併用療法の検討,
第54回日本アレルギー学会総会(東京, 2004.11)
 3. Delaunary J-J, 庄司正成, 岡本美孝: 粒径分布測定に基づく花粉
濃度の評価, 第54回日本アレルギー学会総会(東京, 2004.11)
 4. 留守卓也, 茶菌英明, 堀口茂俊, 岡本美孝, 横田匡彦: リアルタイム
自動花粉測定装置を用いたスギ花粉飛散予報の構築に向け
て-有用性と問題点-, 第54回日本アレルギー学会総会(東
京, 2004.11)
 5. 岡本美孝: ガイドラインにおけるステロイド点鼻薬の将来展
望-ARIAガイドラインから-, 第23回日本耳鼻咽喉科免疫アレ
ルギー学会(岡山, 2005.3)
 6. 茶菌英明, 留守卓也, 久満美奈子, 大川 徹, 堀口茂俊, 花澤豊
行, 寺田修久, 岡本美孝, 横田匡彦: 自動花粉飛散特定装置に
ついての検討, 第43回日本鼻科学会総会(東京, 2004.9)
 7. 久満美奈子, 茶菌英明, 留守卓也, 大川 徹, 堀口茂俊, 花澤豊
行, 寺田修久, 岡本美孝, 森 千里, 松野義晴: ホルムアルデヒ
ドのヒト鼻粘膜に及ぼす影響についての検討, 第43回日本鼻
科学会総会(東京, 2004.9)
 8. 大塚雄一郎, 花澤豊行, 大川 徹, 岡本美孝: アレルギー性鼻炎
におけるロイコトリエン合成代謝酵素の遺伝子多型と
pranlukastの有効性について, 第43回日本鼻科学会総会(東
京, 2004.9)
 9. 本田耕平, 他: PPAR γ のアレルギー性炎症制御, 第105回日本
耳鼻咽喉科学会総会(広島, 2004)
 10. 本田耕平, 他: PPAR γ アゴニストのアレルギー性気道炎症抑
制作用, 第22回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会(札幌, 2004)
 11. 本田耕平, 他: PPAR α と好酸球及びアレルギー性気道炎症制
御-PPAR α 欠損マウスを用いた検討-, 第22回日本耳鼻咽喉科
免疫アレルギー学会(札幌, 2004)
 12. 本田耕平, 他: PPAR α 及び γ による好酸球活性化と気道炎症
の制御, 第16回日本アレルギー学会春期臨床大会(前橋, 2004)
 13. 本田耕平, 他: PPAR α 及び γ によるアナフィラキシー反応の
制御: 第54回日本アレルギー学会総会(横浜, 2004)
 14. 大久保公裕, 後藤穰, 島田健一, 八木聡明, 奥田稔: 小児アレルギー
性鼻炎の成人への移行(耳鼻科から)(シンポジウム6; 小
児アレルギー疾患の成人への移行: 病態と問題点) 第41回日
本小児アレルギー学会(東京, 2004.11)
 15. 大久保公裕: 小児アレルギー性鼻炎の現状とQOL. 第23回日
本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会(岡山, 2004.3)
 16. 下条直樹, 鈴木修一, 富板美奈子, 井上祐三朗, 河野陽一, 仲
野公一: 小児喘息におけるアレルギー性鼻炎 アンケート調査
から. 第21回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会(宇都
宮, 2004)
 17. 寺田修久, 大川 徹, 島 正之, 山越隆行, 岡本美孝, 今野
昭義. アレルギー性鼻炎患者の動向. 第16回日本アレルギー
学会春季臨床大会. (アレルギー, 53(2,3)236, 2004)
 18. 星岡 明, 島 正之, 下条直樹, 岡本美孝, 河野陽一. 小児
における気管支ぜん息とアレルギー性鼻炎: 疫学的観点から.
第54回日本アレルギー学会総会. (アレルギー, 53(8,9)825,
2004)
 19. 高橋吾郎, 松崎全成, 増山敬祐: インターネット鼻アレルギー日
記(第1報). 第53回日本アレルギー学会総会, 2003
 20. 松岡伴和, 松崎全成, 高橋吾郎, 堀口茂俊, 岡本美孝, 増山敬祐: ダ
ニアレルギー性鼻炎患者の抗原特異的サイトカイン産生細胞
の検討. 第16回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2004
 21. 松岡伴和, 松崎全成, 高橋吾郎, 増山敬祐, 他: ダニアレルギー性
鼻炎患者の抗原特異的サイトカイン産生細胞の検討2. 第54回
日本アレルギー学会総会, 2004
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

小児アレルギー性鼻炎に及ぼす感染の影響

分担研究者：岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学・頭頸部腫瘍学 教授

研究協力者：松崎 全成 山梨大学医工学大学院耳鼻咽喉科講師

茶菌 英明 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科医員

研究要旨

急性上気道感染は特に小児で罹患頻度が高いが、この急性上気道炎のアレルギー性鼻炎に及ぼす影響について成人急性上気道感染患者の鼻粘膜ヒスタミン過敏性検査、鼻汁中ヒスタミン及び各種サイトカイン濃度の検討とマウスを用いた感染実験により行った。急性上気道炎罹患時には一過性に鼻粘膜の過敏性亢進がみられ、鼻汁中には各種炎症性サイトカインが検出され病状推移と関連がみられた。マウスを用いた感染実験からアレルギー感作マウスでは非感作マウスに比較してRSウイルス経鼻感染後に著しい鼻粘膜過敏性の亢進がみられたが、この過敏性形成には神経ペプチドの関与が示唆された一方、好酸球の関与は明らかではなかった。

A. 研究目的

喘息、なかでも小児喘息では、急性上気道炎が最大の喘息発作の増悪因子としてよく知られている。気道の入口部に位置する鼻は、常時種々の微生物の曝露を受けていると考えられるが、アレルギー性鼻炎に及ぼす急性上気道炎の影響は明らかではない。近年、Hygiene theory として感染症への罹患がアレルギー疾患発症の抑制に作用する可能性が注目され、また、アレルギー疾患の根底には Th1/Th2 サイトカイン産生の dysregulation が存在するとされ、特に小児では感染罹患の頻度も高いことから、小児アレルギー性鼻炎に及ぼす感染の影響の検討は、治療法、予防法の確立のために重要なテーマと考えられる。

本年度は、成人での上気道感染時の鼻粘膜過敏性、鼻汁中の炎症メディエーターの検討をまとめ、小児スギ花粉症患者で急性上気道感染症の頻度が高いスギ飛散時の自然免疫上気道感染のモニターと症状に及ぼす影響を検討すること、さらにマウスを用いて感染実験から鼻粘膜過敏性に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

急性上気道炎に罹患した成人の鼻粘膜のヒスタミンに対する反応性、鼻汁中のヒスタミン濃度、各種炎症性サイトカインの濃度を継時的に測定した。B6マウスに卵白アルブミン (OVA) を抗原として Alum

と共に腹腔内感作について経鼻感作を行い実験的鼻アレルギーモデルマウスを作製し、小児で気道感染の頻度が高いRSウイルスを用いて経鼻接種を行い、鼻粘膜の抗原、及びヒスタミンに対する反応性を鼻かき発作を指標として検討した (図1)。さらに、抗IL-5抗体、NK-1/NK-2受容体拮抗薬、点鼻ステロイド、抗ブラディキニン薬の投与を行い、IL-5、神経ペプチドなどの影響を検討した。小児スギ花粉症患者のスギ花粉飛散時期の細菌、ウイルスの鼻咽腔中の継時的なモニターと鼻症状、下気道症状との関連の検討を準備している。

倫理面への配慮

急性上気道炎患者の研究参加については文書による同意を得て行い、マウスを用いた研究は動物愛護に配慮し、実験には実験動物委員会の規定に従い遂行した。

C. 結果

アレルギーを合併していない急性上気道炎患者でも発症後一過性にヒスタミンに対する鼻粘膜過敏性の亢進が認められ、鼻汁中にはIL-8、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ といった炎症性サイトカインが検出され、炎症の改善期には炎症性サイトカインはIFN- γ を除いて減少した。

B6 マウスに RS ウイルスの経鼻接種を行ったところ、一過性の RS ウイルスの鼻粘膜での増殖がみられ、ヒスタミンに対する鼻粘膜過敏性亢進も一過性に認められた。OVA で感作を行った鼻アレルギーモデルマウスでは、RS ウイルスの経鼻接種によりその後の OVA 誘発に対する症状の増強とヒスタミンに対する過敏性の著しい亢進が認められた (図 2)。鼻粘膜中の好酸球数も非感染感作マウスに比較して感染感作マウスではさらに増加がみられた。鼻粘膜リンパ球の FACS 解析では、IFN- γ と IL-5 陽性 T 細胞の増加が感染感作マウスで認められた。抗 IL-5 抗体により鼻粘膜浸潤好酸球の減少はみられたが、鼻粘膜過敏性の改善は軽度であった。一方、NK-1/NK-2 受容体拮抗薬の投与は好酸球数には有意な影響を与えられなかったものの、OVA やヒスタミンに対する鼻粘膜過敏反応は著しく減少させた。鼻粘膜中のウイルス増殖は OVA 感作マウスで抑制がみられたが、抗 IL-5 抗体投与により抑制は阻害された。

D. 考察

鼻粘膜へのウイルス感染により、過敏性の亢進が引き起こされる。この機序として、鼻粘膜上皮細胞障害以外に、炎症性サイトカイン、さらに神経ペプチド受容体が大きく関与する可能性がある。好酸球はウイルス排除に作用するものの鼻粘膜過敏性への関与はマウスの実験モデルでは明かではなかった。さらに本年度小児スギ花粉症患者で、急性上気道炎からのシーズンでもあるスギ花粉飛散時期の検討で鼻アレルギーに及ぼす影響を明らかにしたい。

E. 結論

鼻粘膜へのウイルス感染は過敏性亢進を引き起こすが、特に感作を受けている鼻粘膜では著しい亢進が生じる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Okamoto.Y., Matsuzaki.Z., Matsuoka.T., Horiguchi.S.: Influence of viral infection on the development of nasal hypersensitivity. *Clinical and Experimental Allergy*. in press.

Okamoto.Y., Sakurai.D., Horiguchi.S.: Allergic rhinitis in children: environmental factors. *Clinical and Experimental Allergy reviews* 4:9-14,2004.

Horiguchi.S., Okamoto.Y., Chazono.H., Sakurai.D.: Expression of membrane-bound CD23 in nasal B cells from patients with perennial allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. in press.

Okamoto.Y., Tomemori.T., Horiguchi.S., Takahashi.G.: Influence of viral infection and allergic sensitization in acute middle ear inflammation. *Proceeding of International Symposium of Otitis Media*. in press.

Yokoo.E., Yatomi.Y., Takafuta.T., Osada.M., Okamoto.Y., Ozaki.Y.: Sphingosine 1-phosphate inhibits migration of RBL-2H3 cells via SIP2: cross-talk between platelets and mast cells. *The Journal of Biochemistry* 135: 673-681,2004

岡本美孝,堀口茂俊,櫻井大樹: Th1/Th2 バランスとアレルギー疾患. *Animus*34:26-29,2004.

岡本美孝: アレルギー性鼻炎治療ガイドラインについて *medicina* 41:364-365,2004.

岡本美孝: 花粉症はなぜ増えているのか (環境要因). *からだの科学* 235:28-31,2004.

岡本美孝: 鼻内の強い花粉症症例への対応. *臨床医* 30:172-173,2004.

岡本美孝: 急性・慢性副鼻腔炎. *治療* 86:837-840,2004

茶菌英明: 小児の花粉症. *からだの科学*235,60-61,2004.

岡本美孝: アレルギー性鼻炎・花粉症と抗アレルギー薬. *アレルギー・免疫*12,168-172,2005.

2. 学会発表

岡本美孝: 鼻アレルギーの研究の最近の進歩 (教育セミナー), 第54回日本アレルギー学会総会 (東京,2004.11)

大川 徹, 小林皇一, 茶菌英明, 堀口茂俊, 岡本美孝: 花粉症に対する抗ヒスタミン薬と点鼻ステロイド薬併用療法の検討, 第54回日本アレルギー学会総会 (東京,2004.11)

Delaunary J-J, 庄司正成, 岡本美孝: 粒径分布測定に基づく花粉濃度の評価, 第54回日本アレルギー学会総会 (東

京,2004.11)

留守卓也, 茶菌英明, 堀口茂俊, 岡本美孝, 横田匡彦: リアルタイム自動花粉測定装置を用いたスギ花粉飛散予報の構築に向けて-有用性と問題点-, 第 54 回日本アレルギー学会総会 (東京,2004.11)

岡本美孝: ガイドラインにおけるステロイド点鼻薬の将来展望-ARIA ガイドラインから-, 第 23 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 (岡山,2005.3)

茶菌英明, 留守卓也, 久満美奈子, 大川 徹, 堀口茂俊, 花澤豊行, 寺田修久, 岡本美孝, 横田匡彦: 自動花粉飛散特定装置についての検討, 第 43 回日本鼻科学会総会 (東京,2004.9)

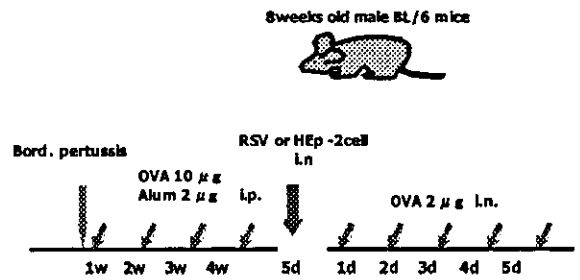
久満美奈子, 茶菌英明, 留守卓也, 大川 徹, 堀口茂俊, 花澤豊行, 寺田修久, 岡本美孝, 森 千里, 松野義晴: ホルムアルデヒドのヒト鼻粘膜に及ぼす影響についての検討, 第 43 回日本鼻科学会総会 (東京,2004.9)

大塚雄一郎, 花澤豊行, 大川 徹, 岡本美孝: アレルギー性鼻炎におけるロイコトリエン合成代謝酵素の遺伝子多型と pranlukast の有効性について, 第 43 回日本鼻科学会総会 (東京,2004.9)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

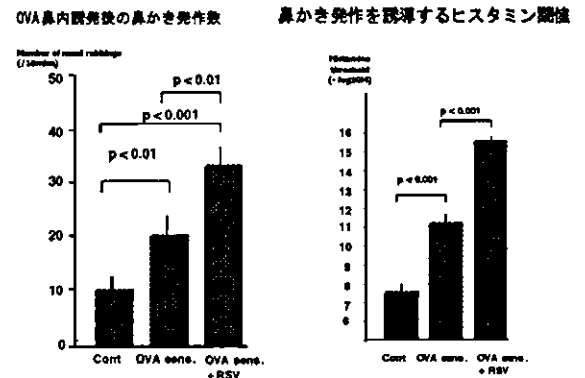
図 1

卵白アルブミン感作マウスへのRSウイルス感染実験



千葉大 耳鼻咽喉科)

図 2



→スギ花粉症患者対象;
2~4月に定期的鼻内ウイルス・細菌検査施行中
千葉大 耳鼻咽喉科)

小児アレルギー性鼻炎の減感作療法及び薬物療法に関する検討

分担研究者：石川 和夫 秋田大学医学部感覚器学講座耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野教授

研究協力者：本田 耕平 秋田大学医学部感覚器学講座耳鼻咽喉科・頭頸部外科学学分野講師

伊藤 永子 秋田大学医学部感覚器学講座耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野助手

研究要旨

減感作療法は、アレルギー性鼻炎に対して根治性のある治療法であるがその長期的予後や他のアレルギー疾患への作用はまだ十分に明らかとなっていない。1976～1985年に秋田大学医学部付属病院耳鼻咽喉科でハウスダスト抗原エキスによる減感作療法又は薬物療法を施行した小児ハウスダストアレルギー性鼻炎症例について現在の鼻症状の有無、喘息、アトピー性皮膚炎の発症の有無等についてアンケート調査と可能な症例では血清特異的 IgE 検査及び鼻汁好酸球検査を行い小児アレルギー性鼻炎の治療意義を検討した。減感作療法群で成人期の鼻症状の重症度が薬物療法群に比較し改善が認められ減感作療法の有効性が認められた。また減感作療法は、薬物療法に比較し喘息及びアトピー性皮膚炎の成人への移行と発症を抑制する可能性も示唆された。以上の結果から小児期のハウスダスト減感作療法は、薬物療法に比較し成人への鼻症状改善が期待でき、また喘息及びアトピー性皮膚炎の成人への移行と発症予防の点からも効果が期待できると考えられた。

A. 研究目的

アレルギー性鼻炎は喘息との合併率が高く、かつ喘息発症の独立した危険因子であること、アレルギー性鼻炎の治療が喘息症状の改善に働くことが明らかにされ、さらに、アレルギー性鼻炎の治療が喘息発症の予防につながる可能性も指摘されている。減感作療法は、アレルギー性鼻炎に対して根治性のある治療法であるがその長期的予後や他のアレルギー疾患への作用はまだ十分に明らかとなっていない。今回我々は、小児ハウスダストアレルギー性鼻炎の減感作療法、薬物療法といった治療の長期予後、経過について検討を行い、小児アレルギー性鼻炎と喘息、アトピー性皮膚炎発症との関連についても retrospective な検討を行い、小児アレルギー性鼻炎の治療意義を検討した。

B. 研究方法

1976～1985年に秋田大学医学部付属病院耳鼻咽喉科でハウスダスト抗原エキスによる減感作療法を施行した小児ハウスダストアレルギー性鼻炎症例について治療効果、現在の鼻症状の有無、喘息、アトピー性皮膚炎の発症の有無等についてアンケート調査と可能な症例では血清特異的 IgE 検査及

び鼻汁好酸球検査を行った。また同時期に薬物治療を中心に行った症例についても同様に調査を行った。

C. 結果

アンケート発送数は154であったが返信のあったものは61名で、回収率は39.6%であった。有効症例は薬物療法群29例（男性19例、女性10例）、減感作療法群28例（男性18例、女性10例）であった。

薬物療法群では治療施行時の年齢は4歳から16歳（平均9.5歳）であり、治療後の経過期間は12年から28年（平均18.6年）であった。治療施行時の重症度は軽症5例（17.2%）、中等症10例（34.5%）、重症14例（48.3%）であった。現在の重症度は消失8例（27.6%）、軽症1例（3.4%）、中等症9例（31.0%）、重症11例（37.9%）であり、約3割の小児アレルギー患者が自然治癒していた。しかし全体的にみると7割の患者が現在も中等症以上であり症状が持続していた。4名に初診時喘息の合併を認め2名が成人喘息へと移行した。後に2例に、喘息の発症を認め、うち1例は現在も治療中である。アトピー性皮膚炎との関連では5例にアトピー性皮膚炎の合併を認めており、全例現在も症状が残存して

いた。2例の新たな発症を認めた。

一方減感作療法施行時の年齢は3歳から16歳(平均9.3歳)であり、治療後の経過期間は19年から27年(平均23.6年)であった。減感作療法施行期間は6カ月から6年で平均2年5カ月であった。減感作療法施行時の重症度は軽症3例(10.7%)、中等症8例(28.6%)、重症17例(60.7%)であり中等症以上の割合が約9割と薬物治療群に比較すると重症度が高かった。現在の重症度は消失9例(32.1%)、軽症8例(28.6%)、中等症6例(21.4%)、重症5例(17.9%)であり、中等症以上が約4割に減少しており薬物治療群に比較して、より症状の改善傾向を認めた。6例に初診時小児喘息の合併を認めたがうち5例が治療後治癒し、1例は成人喘息へと移行した。アトピー性皮膚炎は2例初診時に合併していたが消失した。喘息、アトピー性皮膚炎の新たな発症例は認めなかった。

特異的IgEを測定しえた症例は減感作群13例、薬物群12例であった。測定した結果、両群とも現在の症状の有無にかかわらず全例RASTスコア2以上の抗体陽性者であった。スギ感作率は減感作群7/13例(53.8%)、薬物群5/12例(41.6%)と両者とも約半数の患者が感作されていたものの減感作群での発症は1/13例(7.7%)のみで薬物群は2/12例(16.7%)であった。

鼻汁好酸球検査を行えた症例は薬物療法群16例、減感作療法群14例であった。薬物療法群では8/16例(50%)が好酸球陽性であったが減感作療法群は1/14例(7.1%)のみであった。

D. 考察

長期的な小児ハウスダスト鼻アレルギー追跡調査により、小児期に感作、発症した場合、特異的IgE抗体陽性は成人となっても変わらないものの約3割の症例が症状が消失し自然治癒しうることが明らかとなった。さらに減感作療法群で成人期の鼻症状の重症度が薬物療法群に比較し改善が認められ減感作療法の有効性が認められた。

薬物療法群では4例の喘息合併を認めそのうち2例が成人へ移行したが、減感作療法群では6例中1例のみしか成人への移行を認めず、また薬物療法群では2名新たな喘息発症例を認めたが減感作療法群では認めなかったことから減感作療法が成人喘息への移行と発症を抑制する可能性も示唆された。同様に薬物療法群に5例のアトピー性皮膚炎合併を

認め、全例現在も症状が残存していたが、減感作療法群では2例とも成人への移行は認めず、また薬物療法群では2名新たなアトピー性皮膚炎発症例を認めたが減感作療法群では認めなかったことから減感作療法がアトピー性皮膚炎の成人への移行と発症を抑制する可能性も示唆された。

E. 結論

小児期のハウスダスト減感作療法は、薬物療法に比較し成人への鼻症状改善の可能性が期待できる。また喘息及びアトピー性皮膚炎の成人への移行と発症予防の点からも効果が期待できると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Honda K, Marquillies P, Capron M, Dombrowicz D: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is expressed in airways and inhibits features of airway remodeling in a mouse asthma model. *J Allergy Clin Immunol.* 113(5):882-8, 2004

本田耕平, 石川和夫: 好酸球を標的にした治療. *アレルギー・免疫* 12: 190-196, 2005

本田耕平, 他: アレルギー性鼻炎の手術. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 76: 985-990, 2004

2. 学会発表

本田耕平, 他: PPAR γ のアレルギー性炎症制御. 第105回日本耳鼻咽喉科学会総会(広島, 2004)

本田耕平, 他: PPAR γ アゴニストのアレルギー性気道炎症抑制作用. 第22回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会(札幌, 2004)

本田耕平, 他: PPAR α と好酸球及びアレルギー性気道炎症制御-PPAR α 欠損マウスを用いた検討. 第22回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会(札幌, 2004)

本田耕平, 他: PPAR α 及び γ による好酸球活性化と気道炎症の制御. 第16回日本アレルギー学会春期臨床大会(前橋, 2004)

本田耕平,他:PPAR α 及び γ によるアナフィラキシー反応の制御:第54回日本アレルギー学会総会(横浜,2004)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

小児アレルギー性鼻炎における免疫療法の治療的、予防的効果に関する研究

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

小児花粉症の現状を知る目的で調査を実施した。2002年に成人で標準化された日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票に準拠し、インターネットでアンケートを実施した。このアンケートでは花粉症患者では日常生活、社会生活、身体、精神生活に花粉症の症状が大きく障害を及ぼすことが示された。しかし小児では成人ほど QOL は悪化しておらず、日常生活で悪化しているのみであり、全体的な QOL が保たれていた。また小児のスギ花粉症については今年度の最高の重症度が軽症以下を有効として成人と比較して判定した。その結果、スギ花粉症では16歳以上より15歳以下の群が免疫療法の効果が高かった。また使用した薬剤スコアも低いことが分かった。小児通年性アレルギー性鼻炎においては過去免疫療法を実施した患者について調査を行なった。これらの結果より小児では QOL の保たれている時期、早期のアレルギー予防が将来の重症化を抑制する可能性が示唆された。

A. 研究目的

アレルギー性鼻炎はI型アレルギーの典型的な疾患であり、現在では厚生省の定める生活習慣病としての慢性疾患でもある。治癒が難しいかわりに、重症化しても QOL の低下を生じるのみで死亡原因となれない疾患がこの生活習慣病であり、花粉症も含まれる。実際のアレルギー性鼻炎の診断に最も重要なのは問診であり、症状を正確に把握することが必要である。しかし、小児では両親の共働きが多い現在においては、問診が十分でないことも多く診断が困難になる場合がある。今回のテーマである小児の長期予後はまずはじめの診断がはっきりしなければ考えることはできない。以前より一般的に小児では通年性アレルギー性鼻炎が多いとされていた。当科で15歳以下の小児の通年性アレルギー性鼻炎と花粉症の割合を検討したところ、通年性アレルギー性鼻炎単独例が52.5%を占め、通年性アレルギー性鼻炎と花粉症の合併例も34.4%、花粉症単独例も13.1%と決して少ない数字ではなかった。増加しているとされる小児花粉症のおもな感作抗原として、スギ、ヒノキ科、草本類のイネ科のカモガヤ、ブタクサなどが挙げられる。アレルギー疾患既往がなかったのにスギ花粉やヒノキ科花粉症を突然発症する患児の増加傾向が目立ち、ヒノキ科花粉の飛散シーズンが終わった後もカモガヤ花粉などにより長期わたり花粉症が継続する小児での症例もしばしば経験されるようになった。このようなアレルギー疾患において海外で

は小児、成人ともその Quality of Life(QOL)について Juniper らの報告があるが、日本では小児がアレルギー疾患においてどのような QOL を示しているか確認されたエビデンスは少ない。成人では日本アレルギー性鼻炎標準調査票がその QOL を把握するため用いられているが、小児ではその専用の調査票がないのが現状である。小児のアレルギー疾患が今後どのように変化するかを知るためには専用の調査票がどうしても必要である。今回我々は初めて、小児花粉症を含む小児アレルギー性鼻炎の QOL についてインターネットを用いて評価を試みた。また現在唯一の根治的治療法は減感作療法(免疫療法)であることは良く知られている。また多くの国際的な報告からその有効性には疑いがなく、WHO でも抗原特異的治療法の見解書が出されている。しかしアナフィラキシーなどの副作用の問題から日本ではあまり一般的には行われていない。もちろん小児においても同様であり、15歳以下の小児に副作用がより生じやすいことも報告されている(大西ほか、耳鼻 37: 1073-1078, 1991)。このような状況を覆すような報告が Moller ら(J Allergy Clin Immunol 109: 251-256, 2002)によってなされた。6歳から14歳の喘息のない小児の花粉症患者205例をランダム化して、3年間免疫療法をする群としない群に非盲検で割り付けた。その3年後までに免疫療法をした群は免疫療法をしなかった群と比較してオッズ比2.52で有意に喘息になった比率が少なかったという報告である。このことにより一人の人間に

生じるアレルギー疾患の広がりや免疫療法で抑えられるということである。我々の教室では以前より免疫療法を行い、小児に対しても高い効果を上げている。現在の一般的な抗原特異的免疫療法の効果を成人と小児で比較するとともに予防的観点から Moller らと同じように他のアレルギーへの進展がなかったかどうか検証する。

B. 研究方法

インターネットを用いてアレルギー性鼻炎の QOL がどの程度障害されているかを調査した。その対象は成人に近い 16 歳以上と小児 16 歳未満とを比較検討した。使用した調査票はアレルギー協会での特別調査から開発された日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票である。インターネットという限られた者のみが使用するというバイアスはあるが、どの程度の QOL が小児でも障害されているかを成人と比較した初めての試みである。

次にスギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法の効果を 16 歳以上の成人と 16 歳未満の小児で検討した。それぞれの対象について 2004 年のスギ花粉症については今年度の 2 週間以上続く最高の重症度が軽症以下を有効として判定した。また使用した薬剤の試用期間で分けて、それでも 2 週間以上続く最高の症状が中等症以上である症例では無効と評価した。

また小児通年性アレルギー性鼻炎に対して免疫療法が予防的な有効性を持つかどうかを主任研究者である岡本が作成した調査票を用いて検討した。1996 年から 2000 年に当科アレルギー外来でハウスダスト(HD)のみ抗原陽性であった 6 歳未満の小児 152 症例あるいはその両親に対して郵送で鼻以外のアレルギーが発症したかどうかについて岡本の質問票を用いて調査を行なった。これらの症例について免疫療法を受けなかった群(A)、1 年以内でやめた群(B)、2 年以内でやめた群(C)、2 年以上行なった群(D)に分けて評価した。なおこの質問票の返事は今もなお返ってくる状況であり、現在までの結果を述べるにとどまる。

C. 結果

インターネットによる QOL の調査において標準調査票 I での症状の比較ではどの項目(水っぱな、くしゃみ、鼻づまり、鼻のかゆみ、目のかゆみ、涙目)どの項目をとっても成人と小児の間では有意な差が認められなかった。一方、今回の目的である QOL を評価する標準調査票 II ではどの項目、どの領域でもそ

の差は認められなかった。単独では日常生活で悪化している傾向があった。どの QOL の領域でも「ややひどい」以上の率は成人より有意に低い率であったが、特に精神生活の領域では成人と比較し、軽いことが分かった。ここでは小児の医療機関への受診率は 55.5%で、成人の 47.4%より高かった。これは結果的には症状が同じでも小児と成人ではその QOL の程度に違いがあるという事を示した。しかし一方では小児の本当の QOL を評価できたのか疑問であり、小児アレルギー性鼻炎専用の質問票の開発が必要であるとも考えられた。

小児アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の有用性が成人と比較してどの程度の位置づけになるか検討した調査では今回はスギ花粉症に対しての効果で判定した。スギ花粉症では免疫療法の効果は 16 歳以上の成人群より 16 歳未満の小児の群が免疫療法の効果が高かった。もちろん薬剤の使用なしの純粋な免疫療法の効果を判定できる領域でも 16 歳未満の症例が有意に効果を認めた例が多かった。また使用した薬剤スコアも低いことが分かった。しかしこれは後追いの調査でありランダム化した結果ではなく脱落症例をすべて含めた効果判定ではないため今後のエビデンスの作成がなお必要である。

郵送によるアンケート結果は現在まだ回収中であるが、現在までの回収数は 32 症例で全体の 21%である。調査結果は鼻症状ではその当時では陽性抗原が HD のみであったにも関わらず、別のアレルギーであるスギ花粉症を発症した症例は A 群(n=7)で 4 症例、B 群(n=8)で 4 症例、C 群(n=7)で 2 症例、D 群(n=10)で 3 症例であった。まだ症例数は少ないので有意な差は無いが、今後も調査を続け今後の資料としたい。またアレルギー性鼻炎以外のアレルギー疾患が発症した症例は D 群ではちょうど 20%であり、それ以外の群ではその率はより高値であった。

D. 考察

一般的に小児アレルギー性鼻炎の治療の目標はなるべく医師の手が離れる期間を多くすることであり、医師の手から離れられれば治療は成功と考えて良い。このときに重要なのは学校生活や、学業における QOL の低下はできる限り避けることであり、漫然とした薬物治療も避けなければならない。このインターネット調査では花粉症患者では日常生活、社会生活、身体、精神生活に花粉症の症状が大きく障害を及ぼすことが示された。しかし小児では成人ほど QOL は悪化しておらず、

成人と比較し有意に QOL の障害が軽いことを示した。このように QOL が悪化していない小児では花粉症が見逃される傾向にあり、抗原防御をしないため特異的 IgE が徐々に増加する。このため成人になってからの QOL 悪化につながってくると考えられる。これらから QOL が低下しない小児からの鼻アレルギー診療ガイドラインに沿った治療をする事が QOL の低下する成人への移行を抑制することが示唆される。

現在までアレルギー疾患を治癒させる可能性があるのはこの抗原特異的免疫療法のみである。その治療のメカニズムから疾患ではその抗原特異性が高いものほど効果も高いと考えられる。今回の結果は小児においては特にアレルギー性鼻炎で抗原特異性が高く、その免疫療法の効果は疾患が他の環境因子などで修飾された成人よりも高いことが分った。Moller の論文にあるような比較対照群を持たないが、他のアレルギーに進展する可能性も低くすることができると考えられる。今後さらに調査を重ね、小児に対する免疫療法が治療的・予防的効果を持つことをさらに明らかにしたい。

E. 結論

小児においては花粉症を含むアレルギー性鼻炎での QOL は成人の QOL より軽いことが判明した。QOL 質問票のどの領域でも障害が軽く、この小児の時期にしっかりと治療が必要であることが示唆された。

また免疫療法の効果はスギ花粉症において成人より高かった。小児発症での HD 通年性アレルギー性鼻炎患者に対する郵送によるアンケート調査を行った。免疫療法を 2 年以上行った群では他のアレルギー疾患へ移行する率も低率であった。まだ症例数も少なく有意な差は認められないが、これは小児のアレルギー疾患に対する免疫療法の有用性を示している。更なるエビデンスの作成が必要であり、小児時期における免疫療法は成人におけるアレルギーの重症化を抑制する可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

大久保公裕、奥田稔: インターネットを用いたアレルギー性鼻炎患者に対するアンケート調査結果. アレルギー・免疫 11: 100-115, 2004.

大久保公裕、奥田稔: 塩酸エピナスチンシロップの小児アレルギー性鼻炎における臨床試験. 耳鼻臨床補 114: 1-21, 2004

大久保公裕: 小児アレルギー性鼻炎(花粉症)の長期

予後. アレルギー・免疫 11:72-77, 2004

Okubo K, Gotoh M and Okuda M: Prevalence of Japanese cedar pollinosis in children aged under 15 years throughout Japan. Clin Exp All Rev 4: 31-34, 2004

Okubo K, Gotoh M, Shimada K, Ristu M, Kobayashi M and Okuda M: Effect of fexofenadine on the quality of life of Japanese cedar pollinosis patients. Allergology International 53: 245-254, 2004

大久保公裕、永倉俊和、臼井秀夫、八木尚子、横森淳二、植地康之、永田傳: 小児花粉症患者におけるプロピオン酸フルチカゾンの有効性、安全性及び鼻炎 QOL の検討. アレルギー・免疫 12: 148-161, 2005

2. 学会発表

大久保公裕、後藤穰、島田健一、八木聡明、奥田稔: 小児アレルギー性鼻炎の成人への移行(耳鼻科から)(シンポジウム6; 小児アレルギー疾患の成人への移行: 病態と問題点) 第 41 回日本小児アレルギー学会(東京)2004.11

大久保公裕: 小児アレルギー性鼻炎の現状と QOL. 第 23 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会(岡山)2004.3

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

減感作治療後の長期経過ならびに
小児アレルギー性鼻炎の他のアレルギー疾患との関連についての検討

分担研究者：大川 徹 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学・頭頸部腫瘍学助手
研究協力者：仲野 公一 千葉市立青葉病院耳鼻咽喉科科長
米倉 修二 千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科医員

研究要旨

スギ花粉症の診断で千葉大学耳鼻咽喉・頭頸部外科に登録された患者で15年以上経過し、連絡を取ることが出来た214名について当時の治療内容と現在の鼻症状との関連について検討した。減感作療法を受けた患者は薬物治療を中心とした患者と比較して、現在も鼻の三主徴はいずれも有意に改善していた。ただ、薬物治療を中心として受けた患者も現在は50%以上が自覚的には改善していた。一方、16歳以下の小児についてみると薬物治療を受けた小児では15年以上経過しても80%が不変、悪化と症状が持続していた。しかし、減感作療法を受けた小児では76%が改善しており、小児スギ花粉症に対して減感作療法が高い有効性を持つことが示唆された。

A. 研究目的

減感作療法はアレルギー性鼻炎に対して現在唯一の根本治療となり得る治療法であるが、同時に最近、他のアレルゲンによる感作や発症、あるいは喘息など他のアレルギー疾患の抑制作用を持つ可能性も指摘されている。このところ小児のアレルギー性鼻炎患者の増加が問題になっているが、通年性アレルギー性鼻炎は小児でも横ばいあるいは微増で、スギ花粉症患者の増加が目立っている。本年度はスギ花粉症にてスギ花粉による減感作治療を2年以上施行した成人及び小児スギ花粉症患者症例についてその長期予後、経過について検討を行う。

また、小児アレルギー性鼻炎と喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎との発症の関連を検討するため、小児喘息や食物アレルギー患児の経過について耳鼻科と小児科で共同でprospectiveな解析を行う。

B. 研究方法

千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉科においてスギ花粉症の診断で登録され15年以上経過した症例のうち、スギ花粉抗原エキスをを用いた減感作治療法を最低2年以上受け、かつ減感作療法終了後10年以上を経過している症例、ならびに同時期に薬物治療を中心に行った症例にアンケート用紙を発送して、現

在の鼻症状、他のアレルギー疾患発症の有無などについて調査を行った。

他の小児アレルギー疾患との関連については、喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎を有する患児を定期的に鼻内診察、検査を行い、X線検査、血液中IgE検査も加えてアレルギー性鼻炎の発症、経過の検討を開始した。

倫理面への配慮

個人情報の管理には十分な配慮を行い、情報収集はアンケートにより行われ了解を得て実施された。

C. 結果

アンケート用紙の有効送付数は446通のうち回答数は214通で回答率は48%であった。このうちスギによる減感作治療を2年以上受けた群は122名、薬物治療を中心にした治療群は92名であった。16歳以下は減感作治療群21名、薬物治療中心群18名であった。

減感作治療群は、薬物治療中心群に比較してくしゃみ、鼻閉、鼻汁のいずれの鼻症状も15年以上の経過後も有意に改善を示していた。減感作治療群では男性にやや改善率が高かった。16歳以下でみると減感作治療群の有効率は80%を越え、17歳以上の

群と比較して有意に改善率は高かった。また特に16歳以下の薬物治療中心群では15年以上経過した22症例がいずれも不変、悪化であり改善を示した症例は20%のみであった。16歳以下の減感作治療群では70%以上の症例で15年以上経過しても改善がみられていた(図)。

小児喘息、食物アレルギーなど他のアレルギー疾患との関連を小児科、耳鼻咽喉科共同でのprospective studyを開始した。

D. 考察

減感作療法は終了後15年以上経過してもその予後は薬物治療中心群に比較して良好であったが、特に16歳以下の若い年齢層で改善率が高かった。さらに16歳以下の薬物治療中心群では、全例改善がみられなかったことは対照的であり、このことは特に小児期での減感作治療の有効性を示すものと考えられた。

小児アレルギー性鼻炎発症と他のアレルギー疾患との関連を明らかにしていきたい。

E. 結論

小児期の減感作治療は、長期予後に成人と比較しても高い改善率を与える。一方、小児のスギ花粉症は15年以上経過しても自然に改善がみられることはほとんどないと考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

大川 徹: 花粉症は増えているか からだの科学235,22-27,2004.

仲野 公一, 米倉 修二: 花粉症とまぎらわしい疾患 からだの科学235,53-55,2004.

仲野 公一, 米倉 修二: 鼻漏くしゃみ 治療86,47-54,2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

