200500745A

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１７年度 総括・分担研究報告書

主任研究者　岡本 美孝

平成１８（２００６）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の 2005 年疫学調査：花粉飛散数の影響,経年的変化,成人との比較
岡本 美孝 ---------- 8
2. 秋田県沿岸部と内陸部における小児鼻アレルギーの比較実態調査の検討
石川 和夫 ---------- 11
3. 小児アレルギー性鼻炎の長期予後ならびに他の小児アレルギー疾患との関連についての研究
花澤 豊行 ---------- 13
4. 小児アレルギー性鼻炎におけるダニ感作および幼児での鼻炎有症率に関する研究
河野 陽一 ---------- 16
5. 扁桃の小児アレルギー性鼻炎に及ぼす影響および新規治療法の検討
堀口 茂俊 ---------- 20
6. 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 ---------- 23
7. 減感作療法(抗原特異的免疫療法)のメモリーT 細胞レベルにおける作用機序に関する研究
増山 敬祐 ---------- 27
8. メモリーTh2 細胞研究
中山 俊憲 ---------- 29

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 32

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別冊 ---------- 33

厚生労働省科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
総括 研究報告書

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，長期経過・自然史，喘息を代表とする他の小児アレルギー性疾患との相互関連，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，上気道の代表的な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，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継続した。本年度以下のような結果が得られた。1）2005年の学童を対象としたアレルギー性鼻炎の検診にて各種アレルゲンに対する感作率の増加がみられ、特にスギ花粉症に対して著しく、首都圏では約60%に達していた。この増加には花粉飛散数の増加に加え、小児の体質変化の関与が大きい。 2）1970ー1995年に治療を受けた小児アレルギー性鼻炎患者の本年度の再受診調査から自然寛解、改善は少なく、一方減感作療法の効果は長期に持続していた。皮内テスト，血清抗原特異的IgE値の改善、減少は少なく臨床症状との関連も明らかではなかった。3）小児喘息のみならず、喘息を合併していないアトピー性皮膚炎，食物アレルギーの患児でもアレルギー性鼻炎の合併は高く、乳幼児期での発症が少なくない。4）扁桃摘出によりアレルギー性鼻炎患児の鼻症状の改善が30ー40%にみられ、5年以上効果は持続していた。5）小児アレルギー性鼻炎に対して、早期に対応可能な治療法として舌下減感作療法，乳酸菌を代表とするプロバイオテクスがあるが、小児でも舌下減感作療法の安全性は高いと期待される。現在、これらの有効性，作用機序，バイオマーカーについての検討を小児ならびに成人患者ボランティアを対象に継続している。長期の根本的対応としてTh2細胞の分化能の制御があり、臨床を視野に入れた検討を進めていく。

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
河野　陽一　千葉大学大学院医学研究院
小児病態学教授
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　千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学助手
増山　敬祐　山梨大学大学院医学工学総合研究部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教授

研究協力者

島　正之　兵庫医科大学
公衆衛生学教授
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
仲野　公一　千葉市立青葉病院
耳鼻咽喉科部長
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
下条　直樹　千葉大学大学院医学研究院
小児病態学講師
星岡　明　千葉県こども病院
アレルギー科科長
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

茶薗　英明　千葉大学医学部附属病院
耳鼻咽喉・頭頸部外科助手
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
工藤　典代　千葉県こども病院
耳鼻咽喉科科長
松岡　伴和　山梨大学大学院医学工学総合研究部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学助手
小澤　仁　小澤耳鼻咽喉科クリニック院長
後藤　譲　日本医科大学千葉北総病院
耳鼻咽喉科講師
山越　隆行　うたせ耳鼻咽喉科アレルギー科院長
田中　ゆり子　千葉大学大学院医学研究院
免疫発生学産学官連携研究員
内田　哲朗　千葉大学医学薬学府
大学院生

A. 研究目的

アレルギー性鼻炎患者の増加が指摘されているが、特に小児では従来より発症が多い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も問題となっている。昨年度の本研究で 1970ー1990 年に小児アレルギー性鼻炎で治療を受けた患者にアンケート調査を行ったところ、自然改善，寛解はほとんど認められずに成人へ移行していた。小児期に発症した患者は発症後長期にわたり症状に苦しむことになる。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一時的な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目指すことが必要である。本研究では、小児アレルギー性鼻炎の現状，長期経過，免疫治療の開発，小児期に罹患の多い感染や小児期に活発に活動する扁桃の関与などについて昨年度に引き続き研究の発展をはかった。また、アレルギー性鼻炎の根本治療のためには、喘息，アトピー性皮膚炎，食物アレルギーといった小児アレルギー疾患全体を捉え、各疾患の相互の関連を明らかにして根本的対応を目指す必要がある。昨年度からの小児科，耳鼻咽喉科との密接に連携した prospective study を継続していく。一方、一旦形成された Th2 細胞のメモリー機構は長期に維持され、昨年度の研究でクロマチンリモデリングに関連した調節機構が明らかにされたが、さらにメモリーTh2 細胞の制御機構の解明を目指す。以上の点を踏まえながら、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舌下減感作療法，プロバイオティクスを用いた治療の有効性，ならびにそれらの作用機序，バイオマーカーの検索を進める。

B. 研究方法

(1) 2005 年のスギ，ヒノキ花粉飛散終了後の 6 月に小学生を対象としたアレルギー性鼻炎の調査を行い代表的アレルゲンに対する感作率，発症率を検討した。地域差、花粉飛散量の影響を検討するため、首都圏でスギ花粉飛散が非常に多い山梨県南部、花粉飛散の比較的少ない山梨県北部の小学校、東北地方で非常にスギ花粉飛散の少ない秋田県八郎潟、比較的飛散がみられる秋田県内陸部の小学校を対象とした。また、やはり同時期にスギ花粉飛散が比較的多い千葉県農村部の小・中学校でもアレルギー性鼻炎の調査を行い、1995 年，2000 年の結果と比較を行った。小児との比較として千葉県農村部の町の成人を対象としたアレルギー性鼻炎の検診を同時期に行った。

(2) 千葉市3歳児検診でのアンケート調査から3歳児でのアレルギー性鼻炎を含むアレルギー疾患の有症率を検討した。

(3) 1970ー1995 年に千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来を受診したアレルギー性鼻炎患者にアンケート調査と当科への再受診を依頼し、問診，診察，皮内テスト，血清中特異 IgE 抗体値の測定から長期経過について検討を行った。

(4) 日本医科大学耳鼻咽喉科アレルギー外来で 1996ー2000 年に治療を行った小児で、ハウスダストのみを原因抗原とし、かつ喘息合併のない小児に対してその後の喘息やスギ花粉症の発症についてアンケート調査を行った。

(5) 千葉大学小児科及び関連病院小児科に喘息，アトピー性皮膚炎，食物アレルギーにて通院中の患児の耳鼻科受診を定期的に行い、アレルギー性鼻炎の有無，発症との関連を共同で検討する前方視的研究を開始した。本年度は特にこのうち千葉大学小児科アレルギー外来受診中の 59 名についてアレルギー性鼻炎の有無、その診断法について検討を行った。

(6) 血清中ダニ特異 IgE 抗体値を測定した千葉県内の小学生 2,500 名の 2 年間の追跡調査を行い、その間のアレルギー性鼻炎，喘息の発症と抗体価との関連について検討した。また、千葉大学及び関連病院を受診している喘息患児と一般耳鼻科診

療所を受診している小児アレルギー性鼻炎患者の血清中ダニ特異的IgE値を比較検討した。

(7) 主に上気道閉塞を原因として扁桃摘出を行ったアレルギー性鼻炎や喘息を合併している小児のその後の気道アレルギー症状についての調査を行った。

(8) 小児ハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎，小児スギ花粉症に対してハウスダストエキスあるいはスギ花粉エキスを用いた舌下減感作療法を行った。一部の採血可能な小児の末梢血中の抗原特異的メモリーT細胞クローンの解析を行った。

(9) 通年性ハウスダストアレルギー性鼻炎患者の末梢血中のダニ抗原特異的IL-4，IL-5，IL-10産生メモリーT細胞と、減感作療法の影響について解析を行った。

(10) Th1細胞誘導、Th2細胞抑制が *in vitro* や動物実験で報告されている乳酸菌を用いて、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に二重盲検試験による乳酸菌の鼻症状への効果，末梢血中の抗原特異的T細胞クローン数の変化，eosinophilic cationic proteinの測定を行った。

(11) スギ花粉抗原を用いて感作したマウスへ乳酸菌の経胃管投与を行い、腹腔内好酸球浸潤への影響を検討した。

(12) アレルギー発症の要の細胞であるメモリーTh2細胞の成立、維持機構を明らかにするため若年マウスと老齢マウスを用いてTh1／Th2細胞の誘導，好酸球炎症の違いについて検討を行った。

倫理面への配慮

本研究を遂行するにあたり、対象とする患者あるいは検診対象者から十分な了解を得て行い、特に学童については保護者より文書による同意を得て行われた。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，乳酸菌を用いた臨床試験については学内倫理委員会に申請し許可を得たうえで、文書同意に基づき行った。実験棟物を用いた研究は、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. 研究結果

(1) 山梨県の農村での小学生の調査から、種々のアレルゲンに対して高い感作率がみられ、特にスギ花粉に対しては60%、ダニに対して45%に達し、重複感作率も高率であった。また、発症率もスギ花粉については40%を越えていた。一方、スギ，ヒノキ花粉飛散数の異なる首都圏の地域での検討では（1998ー2003年ダーラム法で年平均6,700個と2,200個）、スギ花粉も含め各種アレルゲンに対する感作率，発症率に差は認められなかった。一方、スギ花粉飛散数が著しく少ない秋田県沿岸部（年平均1,000個以下）の検討では、ハウスダストに対する感作率には差を認めなかったものの、スギ花粉に対する感作率は23%と低値であった。スギ花粉飛散の多い千葉県の農村部の小・中学生の調査からは山梨県と同等の高い感作率がスギ花粉やダニに認められた。1995年，2000年，2005年とスギ花粉のみならず、他のアレルゲンに対する感作率の上昇が明らかであった。千葉県農村部の成人の調査では、スギ花粉に対して小児と同様に1995年，2000年と比較して2005年には感作率の上昇がみられたが、ダニに対する感作は低く、増加も明らかではなかった。1995年にスギ花粉抗体陽性であった40歳代，50歳代の中・高年者では、抗体価の低下はこの11年間の追跡調査で抗体価の低下は明らかではなく、発症率はむしろ増加していた。

(2) 3歳児検診時のアンケート調査から3歳児のアレルギー性鼻炎，喘息，アトピー性皮膚炎の有症率の推測値はそれぞれ30%，17%，14%であった。

(3) 1970ー1995年にハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎と診断され本年度再診に応じた当時の小児55名のうち、現在の症状は減感作療法を2年以上受けた群では77%に、薬物治療群では31%に改善がみられていた。皮内テストは、減感作療法群の1割で陰性化していたが、血清ダニ特異IgE抗体は1例のみ陰性で残りは陽性であった。小児スギ花粉症と診断された19名のうち、現在の症状は減感作療法2年以上施行群で67%が改善以上、薬物治療群では20%のみであった。皮内テストは全例で陽性、血清中スギ花粉特異IgE値も1例を除いて全例陽性のままであった。

(4) ハウスダストを単独原因とした小児アレルギー性鼻炎患者（喘息非合併）のうち、5ー10年後の中期経過を検討したところ減感作療法群で55%と高い寛解がみられた。また、この間のスギ花粉症発症率も減感作療法群で非施行群に比較して

低値であった。

(5) 千葉大学小児科アレルギー外来に通院中の59名の患児のうち、58%にアレルギー性鼻炎の合併を含め、喘息患児では31名中22名（71%）、喘息合併のないアトピー性皮膚炎や食物アレルギーの患者では23名中9名（39%）にアレルギー性鼻炎の存在が認められた。アレルギー性鼻炎に特徴的な鼻内所見，鼻汁好酸球陽性の結果から詳細な問診により初めて鼻症状の存在を保護者から聞き出すことが出来た小児が多かった。

(6) 小児の血清中ダニ特異的IgE値の検討から、抗体価が高い程、2年以内のアレルギー性鼻炎，喘息の発症率が高く、また、喘息児では喘息合併のないアレルギー性鼻炎患児に比較してダニIgE抗体値は高かった。

(7) 扁桃摘出後アンケート調査を回収出来た小児233名中、喘息合併児は86名，アレルギー性鼻炎合併は121名に認められたが、扁桃摘出後1年以内に喘息症状は80%で改善、一方アレルギー性鼻炎症状も40ー50%で改善がみられた。

(8) 小児舌下減感作療法開始した60例中、6例で口内痛など軽い症状がみられたが因果関係は不明で全例継続し脱落例はみられていない。舌下減感作療法後の維持量の段階で抗原特異的IL-4，IL-5産生細胞数を治療前と比較出来た患児では減少がみられた。

(9) ハウスダスト皮下投与法による減感作療法を受けた通年性アレルギー性鼻炎患者の著効例では、非施行例に比較して末梢血中のダニ特異的IL-4及びIL-5産生T細胞数の減少がみられた。IL-10産生細胞については、差は明らかではなかった。

(10) 100名の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としてKW乳酸菌の投与による鼻症状への影響，血中ダニ特異的Th1／Th2細胞数のECP値に及ぼす変化についてinactive placeboを対象とする二重盲検比較試験を行った（12月終了予定）。

(11) スギ花粉感作マウスへの乳酸菌の経胃管投与は腹腔内への抗原投与による好酸球浸潤を抑制した。

(12) 老齢マウスの検討からT細胞受容体からのシグナル伝達でERK／MAPK系の活性化が選択的に抑制されていること，Th2細胞の分化のみ選択的に障害されていることが明らかとなり、抗原誘発により誘導される好酸球炎症も軽度であった。

D. 考察

関東地方の小学生ではスギ花粉に対する感作率は60%近くに達し、発症率も40%を越えている。本年はこれまでにない大量のスギ，ヒノキ花粉飛散暴露があったことも影響していると考えられるが、成人での調査から中・高年者でも一旦陽性となったスギ花粉に対するIgE抗体は10年以上の経過をみても明らかな低下はなく、発症率は逆に増加していた。小児期に感作を受けた場合、例え現在発症していなくても今後長期にわたり発症の危険が増加していくことが危惧される。小児でのスギ花粉に対する感作，発症の増加の原因として種々の環境要因の関与があろうが、スギ花粉飛散が非常に少ない秋田県八郎潟の小学生でカモガヤに対する感作率は高いにも関わらず、スギ花粉に対しては23%と低いことからもスギ花粉飛散の増加の影響が大きいことが理解できる。しかし、スギ・ヒノキ花粉飛散の少ないところでも平均年間2,000個／cm^2を越える首都圏では、感作率，発症率は高く、地域による差は小さい。このような地域では単に花粉飛散数のみではなく、「小児の体質」を変化させる他の要因の関与が大きいとも考えられる。一方、生後から毎年多量のスギ，ヒノキ花粉の暴露を受けて成長した小児では、逆に感作や発症が抑えられる寛容の効果も考えられたが、実際には明らかではかった。スギ花粉症は小児から中・高年者まで広い年齢層で増加がみられるが、ダニに対する感作，発症の増加は成人ではみられず、小児に特徴的である。

小児アレルギー性鼻炎で治療を受け10ー30年経過した患者に対して診察，検査を行ったところ、薬物治療を中心とした減感作療法非施行群では、現在の症状が改善していたのは通年性アレルギー性鼻炎で31%，スギ花粉症で20%と低く、他方減感作療法2年以上受けた者では通年性アレルギー性鼻炎で77%，スギ花粉症で67%と高く、自然改善の少ない小児アレルギー性鼻炎における減感作療法の有効性が改めて確認された。しかし、減感作療法の効果と皮内テストや血清中特異IgE抗体価との関連は明らかではなく、有効性を示すバイオマーカーを明らかにする必要がある。

小児アレルギー性鼻炎は喘息児では高い合併が知られているが、アトピー性皮膚炎，食物アレルギー児でも40%の合併がみられた。また、3歳児のアンケート調査からも高いアレルギー性鼻炎の罹患が示唆された。従来のアレルギーマーチの考えではアレ

ルギー性鼻炎の発症は小学生高学年からと考えられているが、実際には乳幼児での発症も多く見直しが必要である。小児アレルギー性鼻炎の根本的制御には、他の小児アレルギー疾患との発症や増悪に及ぼす相互関連を明らかにし、小児アレルギーに対して総合的に対応していく必要がある。

さて、上気道感染は喘息の増悪因子としてよく知られているが、アレルギー性鼻炎への関与については不明であり、特に感染の罹患頻度が高い小児でのアレルギー性鼻炎への影響を明らかにしておく必要がある。本年度の検討で、扁桃摘出を受けた小児の調査から喘息合併児のみでなくアレルギー性鼻炎を合併していた小児で30ー40%に鼻症状の改善がみられた。扁桃摘出によりかぜ罹患や発熱回数の減少を70%以上の保護者が確認しており、扁桃摘出による上気道感染の減少がアレルギー性鼻炎症状の改善に作用していると考えられており、このことは逆に上気道感染がアレルギー性鼻炎の増悪因子として作用することを示すものと考えられる。

増加する小児アレルギー性鼻炎に対して取り敢えず可能な対応として減感作療法の普及がある。しかし、従来の皮下接種法では頻回な通院や副作用発現など患者負担が非常に大きい。その改善法として舌下減感作療法がスギ花粉症に対して成人での検討が行われているが、舌下減感作療法が最も期待されるのは自然寛解，改善の少ない小児アレルギー性鼻炎である。小児での安全性、有効性の検討を続けていく必要がある。バイオマーカーの検索も不可欠だが、少数の対象例ながら本年度の検討から抗原特異的Th2細胞数の減少といったことも期待される。また、プロバイオテクスのアレルギー反応の抑制作用が報告されているが、食品として摂取され小児への使用を考えると乳酸菌は非常に適していると言える。本年度のスギ花粉症成人患者を対象とした臨床試験で有効性を認めたため、現在本研究の一環として通年性アレルギー性鼻炎成人患者に対して二重盲検試験を行っており、この有効性，安全性が確認されれば来年度小児アレルギー性鼻炎患者への展開をはかりたい。

また、自然寛解の少ない小児アレルギー性鼻炎に対する長期的根本的対応としてTh2細胞のメモリー機能の制御が期待される。一旦形成されたTh2細胞のメモリー機能は長期持続するが、昨年度のクロマチンレベルからの解析からもTh2細胞の分化制御機能について徐々に明らかにされてきている。ただ、加齢に伴う分化能の変化は明らかではないが、本年度の検討からT細胞受容体からのERK／MAPK系のシグナル伝達活性化が選択的に抑制されている可能性が明らかにされた。今後、年齢依存性のTh2細胞分化能の調節機構を明らかにすることでTh2分化制御法につながることが期待される。

E. 結論

- 各種アレルゲンに対する小児の感作率，発症率の増加がみられ、特にスギ花粉に対して著しい。この増加には花粉飛散の増加に加え、小児の体質変化の関与が大きい。
- 小児アレルギー性鼻炎の自然寛解は少なく、減感作療法は長期にわたり改善を示す。
- アトピー性皮膚炎，食物アレルギー児でのアレルギー性鼻炎の合併も高く、乳幼児での発症が少なくない。小児アレルギー性鼻炎の根本的対策には小児アレルギー性疾患全体を捉えて行う必要がある。
- 扁桃摘出はアレルギー性鼻炎の改善に作用し、この機序として上気道感染罹患の減少がある。
- 小児においても舌下減感作療法の安全性は高いと期待される。バイオマーカーとして抗原特異的Th2細胞数の減少が期待される。
- 小児アレルギー性鼻炎に対して、早期に可能な対応として舌下減感作療法、乳酸菌を代表とするプロバイオテクスがあるが、有効性の評価が待たれる。長期の根本的対応としてTh2細胞の分化能の制御が期待される。

F. 健康危険情報

結論を出すには研究継続が必要である。

G. 研究発表

1．論文発表

1. Okamoto.Y., Matsuzaki.Z., Matsuoka.T., Endo.S., Chazono.H., Horiguchi.S., Hanazawa.T.: Influence of viral infection on the development of nasal hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*35:679-684, 2005.
2. Horiguchi.S., Okamoto.Y., Chazono.H., Sakurai.D., Kobayashi K.: Expression of menbrane-bound CD23 in nasal mucosal B cells from patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*94: 286-291, 2005.
3. Horiguchi.S., Okamoto.Y.: Role of T cells in allergic rhinitis. *Clin Exp All Rev*5:64-67, 2005.

4. Ohtsuka.Y., Arima M., Fujimura L., Li.H., Sakamoto.A., Okamoto.Y., Tokuhisa.T.: BC16 regullates Th2 type cytokine productions by mast cells activated by Fc episilon R1/IgE croos-linking. *Mol Immunol*42:1453-1459, 2005.

5. Okuda M, Ohkubo K, Goto M, Okamoto Y, Konno A, Baba K, Ogino S, Enomoto M, Imai T, So N, Ishikawa Y, Takenaka Y, Manndai T, Crawford B: Comparative study of two Japanese rhinoconjunctivitis quality-of-life questionnaires. *Acta Oto-Laryngologica* 125: 10. 736-744, 2005

6. Gotoh M, Okubo K: Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Allergology International* 54: 167-171, 2005.

7. Gotoh M, Okubo K, Okuda M: Inhibitory effects of facemasks and eyeglasses on invasion of pollen particles in the nose and eye: clinical study. *Rhinology* 43, 8: 266-270, 2005.

8. Kimura, Y. M., Hosokawa, H., Yamashita, M., Watarai, H., Hasegawa, A., Iwamura, C., Taniguchi, M., Takagi, T., Ishii, S., and Nakayama, T.: Regulation of Th2 cell differentiation by murine Schnurri-2. *J. Exp. Med.* 201:397-408 (2005).

9. Ishikawa, E., Motohashi, S., Ishikawa, A., Ito, T., Uchida, T., Kaneko, T., Tanaka, Y., Horiguchi, S., Okamoto, Y., Fujisawa, T., Tsuboi, K., Taniguchi, M., Matsumura, A., and Nakayama, T.: Dendritic cell maturation by $CD11c^-$ T cells and $V\alpha24^+$ NKT cell activation by α-Galactosylceramide. *Int. J. Cancer* 117:265-273 (2005).

10. Yamashita, M., Shinnakasu, R., Asou, H., Kimura, M., Hasegawa, A., Hashimoto, K., Hatano, N., Ogata, M., and Nakayama, T.: Ras-ERK MAPK cascade regulates GATA3 stability and Th2 differentiation through ubiquitin-proteasome pathway. *J. Biol. Chem.* 280:29409-29419 (2005).

11. Kojo, S., Seino, K., Harada, M., Watarai, H., Wakao, H., Uchida, T., Nakayama, T., and Taniguchi, M.: Induction of regulatory properties in dendritic cells by Vα14 NKT cells. *J. Immunol.* 175:3648-3655 (2005).

12. Kimura, Y. M., and Nakayama, T.: Differentiation of NK1 and NK2 cells. *Crit. Rev. Imm.* 25:361-374 (2005).

13. 岡本美孝，國井直樹，大川徹，米倉修二，小澤仁：スギ花粉症の現状. *治療*88:218-223, 2006

14. 岡本美孝：アレルギー性鼻炎の疫学 −2005 年の調査から−. *医学のあゆみ* 216:329-333, 2006

15. 岡本美孝：神経ペプチドと鼻アレルギー. *アレルギーの臨床*25:1009-1013,2005.

16. 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*12:168-173, 2005.

17. 岡本美孝：小児の鼻アレルギー. −ガイドラインの改訂ポイントと今後の展望−. *Progress in Medicine* 25: 21-24, 2005.

18. 岡本美孝：免疫療法の改良アプローチ：特に舌下減感作療法について. *アレルギー臨床*343: 41-47, 2006.

19. 岡本美孝：ARIA について. *アレルギー科*21:105-110, 2006.

20. 岡本美孝：鼻アレルギー. *日本臨床*63, suppl5:96-101, 2005.

21. 岡本美孝：上気道の急性感染症と慢性感染症との違い. *JOHNS* 21: 148-150, 2005.

22. 堀口茂俊：急性感染症が上気道・下気道の慢性炎症に及ぼす影響. *アレルギー科*21:135-139, 2006

23. 堀口茂俊：上気道と下気道のアレルギー. −ウイルス感染における関連−. *アレルギーの臨床*338: 27-31, 2005.

24. 堀口茂俊：アレルギー性鼻炎と T 細胞 up-to-date. *医学のあゆみ*. 216:363-368, 2006.

25. 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(1):97-101, 2005.

26. 堀口茂俊：アレルギー性鼻炎の病態形成因子−T 細胞から−*アレルギーの臨床*25(6):438-443, 2005.

27. 堀口茂俊：鼻アレルギー病態形成因子と治療戦略−T 細胞の検討から−. *日鼻誌* 44(1):38-39, 2005.

28. 堀口茂俊：上気道アレルギー疾患研究−最近の進捗から T 細胞 up-to-date. *医学のあゆみ* 216(5): 363-368, 2006.

29. 堀口茂俊：スギ花粉症患者における免疫記憶応答の維持機構. *アレルギー科* 21(1):1-6, 2006.

30. 寺田修久：小林正，山崎一樹，鈴木猛司，岡本美孝，今野昭義. 小児および妊娠花粉症の対策. *アレルギーの臨床* 328: 28-33, 2005.

31. 茶薗英明：花粉症の治療−代替医療の現況について−. *治療*88: 307-314, 2006.

32. 米倉修二：小児花粉症の治療と注意点. *治療* 88:255-262, 2006.

33. 留守卓也，堀口茂俊：上気道感染から見た下気道のアレルギーについて. *Topics in Atopy* 4(3)9-12, 2005.

34. 國井直樹，留守卓也：上気道感染とアレルギー性鼻炎 *医学のあゆみ* 216:401-405, 2006

35. 本田耕平、石川和夫、茆原順一：花粉症における好酸球測定. *臨床検査*50：177-182、2006.

36. 本田耕平：アレルギー炎症と好酸球 up-to-date. 医学のあゆみ 216：347-352、2006.

37. 大久保公裕：ARIA と PG-MARJ2005. *Prog Med* 25.10: 2741-2747, 2005.

38. 大久保公裕：スギ花粉症の舌下免疫療法. *感染炎症免疫*35.2: 162-163, 2006.

39. 大久保公裕：花粉症に対する抗 IgE 抗体療法. *Medical Science Digest*31.13: 527-529, 2005

40. 大久保公裕、奥田稔：花粉症を含むアレルギー性鼻炎の疫

学. *アレルギーの臨床*26.1: 23-26, 2006.

41. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎の近未来の治療戦略. *Q&A でわかるアレルギー疾患* 1(3). 10: 238- 239, 2005.

42. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎の QOL. *東京都医師会雑誌* 59.3: 11-16, 2006.

43. 奥田稔、大久保公裕、後藤穣：鼻正常者の鼻症状. *アレルギー*54.6: 551-554, 2005.

44. 増山敬祐：小児アレルギー性副鼻腔炎の病態、診断と治療. *日本耳鼻咽喉科学会専門医通信* 82: 8-9, 2005.

45. 松崎全成、増山敬祐：鼻アレルギーの発症・増悪因子としての環境因子. *アレルギー・免疫*12: 18-22, 2005.

2．学会発表

1. 國井直樹, 山本陛三朗, 清水惠也, 服部百合恵, 小澤仁, 岡本美孝：首都圏農村部における小児アレルギー性鼻炎の実態調査. 第24回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会.
2. 本田耕平、伊藤永子、福井奈緒子、石川和夫：小児アレルギー性鼻炎に対する減感作療法及び薬物療法の長期経過の検討、第55回日本アレルギー学会総会（盛岡、2005）
3. 本田耕平、伊藤永子、福井奈緒子、石川和夫：小児アレルギー性鼻炎に対する減感作療法及び薬物療法の長期経過の比較検討、第44回日本鼻科学会総会（大阪、2005）
4. 米倉修二, 大川 徹, 茶薗英明, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝：小児アレルギー性鼻炎の長期予後についての検討. 第24回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会（平成18年3月, 三重）
5. 米倉修二, 大川 徹, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝, 仲野公一, 嶋田耿子, 熊原恵一郎：小児におけるアレルギー性鼻炎の実態 -経年変化の追跡-（第1報）. 第44回日本鼻科学会（平成17年9月, 大阪）
6. 留守卓也, 堀口茂俊, 工藤典代, 岡本美孝：扁桃摘出が気道アレルギーに及ぼす影響について. 第18回日本口腔咽頭学会（2005年9月, 旭川）
7. 堀口茂俊, 岡本美孝, 留守卓也, 工藤典代：急性感染症が上気道／下気道の慢性炎症に及ぼす影響. 第17回日本アレルギー学会春季臨床大会（シンポジウム）（2005年6月, 岡山）
8. 下条直樹, 他：上下気道疾患の連鎖 小児における気管支喘息・アレルギー性鼻炎の関連 アレルゲン感作からの検討 第17回日本アレルギー学会春季臨床大会, （2005年6月, 岡山）
9. 松崎全成、高橋吾郎、遠藤周一郎、松岡伴和、増山敬祐、他：花粉症疫学調査における病診連携について―山梨県での取り組み―. 第23回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、2005
10. 松岡伴和、堀口茂俊、岡本美孝、松崎全成、増山敬祐：ダニアレルギー性鼻炎患者の抗原特異的細胞の検討. 第106回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会、2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働省科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担 研究報告書

小児アレルギー性鼻炎の2005年疫学調査：花粉飛散数の影響，経年的変化，成人との比較

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・頭頸部腫瘍学 教授
研究協力者：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
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
國井 直樹 千葉大学医学薬学府 大学院生
小澤　仁 小澤耳鼻咽喉科クリニック院長

研究要旨

小児の各種アレルゲンに対する感作率，発症率を明らかにするため首都圏でスギ花粉飛散数が異なる農村地域の児童を対象に、アンケート血清特異的 IgE 抗体検査を含む調査を行った。その結果、首都圏では約60%の小・中学生でスギ花粉に対する感作が見られ、発症率も40%を越えていた。ダニに対する感作率も50%前後に達していたが、スギ花粉感作の方が高値を呈していた。5年前，10年前の同一小学校での調査と比較すると特にスギ花粉に対する感作率の上昇が有意であった。しかし、年間のスギ花粉飛散数が平均3培以上異なった地域間でもスギ花粉感作率，発症率，重複感作率に差は認められなかった。首都圏ではスギ花粉飛散数の多少に関わらず、小児ではスギ花粉はじめ他のアレルゲンに対する高い感作率，発症率が認められる。他方、農村地域での成人を対象とした調査でも、スギ花粉に対する感作率の増加がみられ、40歳代，50歳代の中・高年者のスギ花粉感作陽性者の抗体価や発症率に10年間の経過を追っても減少は見られなかった。特にスギ花粉に対して小児の感作増加が見られたが、感作を受けた小児は長期にわたり発症の増加が続くと考えられる。

A. 研究目的

スギ花粉症も含め増加する小児アレルギー性鼻炎について2005年の実態を明らかにする。また、スギ花粉飛散の多い地域、少ない地域の小児の比較から、花粉飛散量の感作，発症への影響について検討し、特に出生後より多量のスギ花粉飛散の暴露を受けて成長した小児の感作、発症への影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) スギ，ヒノキ花粉の年間総飛散数が異なり（ダーラム法にて平均3培）、かつ児童の転入が非常に少ない山梨県北部の北杜市長坂町と南巨摩郡南部町のそれぞれ2つの小学校で、全校生徒を対象にアンケート調査および血液検査を行い、代表的アレルゲンに対する感作率、発症率を調査した（2005年6月）。

2) 千葉県安房郡丸山町の小，中学校で生活習慣病の調査を行う小学5年生、中学1，2年生を対象にアンケート調査と生活習慣病調査の残りの血清を利用して代表的アレルゲンに対する感作率、発症率を調査し（2005年6月）、同一小，中学校での2000年、1995年の結果と比較した。

3) 千葉県安房郡丸山町で2005年6月に成人を対象としてアレルギー性鼻炎の検診を行い、アンケート調査と血液検査から代表的アレルゲンに対する感作率、発症率を調査し、小児の結果と比較した。また、1995年以降毎年実施している結果を経年的に比較した。

倫理面への配慮

本研究の実施にあたっては各地区教育委員会，各学校長の許可を得た上で、児童の保護者全員に研究の主旨の説明を行い、文章による研究参加への同意を得て行われた。

C. 研究結果

1) 山梨県の小学生485名の調査から、種々のアレル

ゲンに対して高い感作率がみられ、特にスギ花粉に対しては 60%、ダニに対して 45%に達していた。また、発症率もスギ花粉については40%を越えていた。また、重複感作率も高く、スギ花粉感作陽性者のダニ感作陽性率は60%であった。但し、花粉飛散数の多少に関わらず、スギ花粉も含め各種アレルゲンに対する感作率、発症率に差は認められなかった（図1，図2)。

2) 千葉県丸山町の小，中学校生徒の調査から、山梨県同様各種アレルゲンに対して高い感作率がみられた。1995 年，2000 年，2005 年とスギ花粉に対する感作率が増加し、スギ花粉以外のアレルゲンに対する感作率も増加していた。また、重複感作率も高かった。

3) 千葉県丸山町の成人 1,351 名での検討から、スギ花粉に対しては小児と同様に感作率の上昇がみられた。小児と異なりダニに対する感作率は低く、また増加も明らかではなかった。スギ花粉感作陽性者のダニ重複感作陽性率は小児の場合の半分であった。ただ、1995 年に 40 歳代、50 歳代のスギ花粉抗体陽性の中･高年者でも2005 年までの 11 年間にスギ花粉抗体価の減少は明らかではなく、また発症率ではむしろ増加が認められていた。ダニについては抗体価の減少、発症率の低下が中･高年者では認められていた。

D. 考察

小児にはスギを始め各種アレルゲンに対して感作率、発症率の増加が顕著である。特にスギ花粉に対しては、感作率は 55ー60%に達し、ダニに対する感作率も 45ー55%と高いが、スギ花粉の感作率はダニの感作率を超えている。花粉飛散数の異なる地域での比較では、スギ花粉に対する感作、発症率に有意な違いは認められなかった。調査を行った山梨県南部町では国内でもスギ、ヒノキ花粉飛散数が最も多い地域であるが、花粉飛散が少ないとされる首都圏の北部でも小児のスギ花粉感作率は差がないほど高く、このような感作率の上昇には花粉飛散数の増加だけではなく、感作を受けやすいといった「小児の体質」の変化が大きく関与していると考えられる。また、花粉飛散が非常に多い地域で出生、成育した小児に逆に感作や発症の抑制といったこともみられなかった。中･高年者のスギ花粉感作陽性者の抗体価はダニ抗体価と異なり、長期にわたっても低下せず、逆に発症率は増加していた。小児期にスギ花粉に感作された場合、非常に長期にわたり抗体価は低下することはなく、逆に発症率は年々増加していくことが危惧される。

E. 結論

- 小児では各種アレルゲンに対する感作率，発症率の増加がみられ、特にスギ花粉に対して著しい。
- この増加には花粉飛散の増加に加え、小児の体質変化の関与も大きいことが示唆される。
- 小児期にスギ花粉の感作を受けた場合、非常に長期にわたり花粉症発症の増加が続くことが危惧される。
- 多量のスギ花粉暴露下に成長した小児でもいわゆる免疫寛容は明らかではなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1．論文発表

岡本美孝，國井直樹，大川徹，米倉修二，小澤仁：スギ花粉症の現状．治療 88:218-223, 2006

岡本美孝：アレルギー性鼻炎の疫学 −2005 年の調査から−．医学のあゆみ 216:329-333, 2006

2．学会発表

國井直樹，山本陛三朗，清水惠也，服部百合恵，小澤仁，岡本美孝：首都圏農村部における小児アレルギー性鼻炎の実態調査．第 24 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会．

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

図1

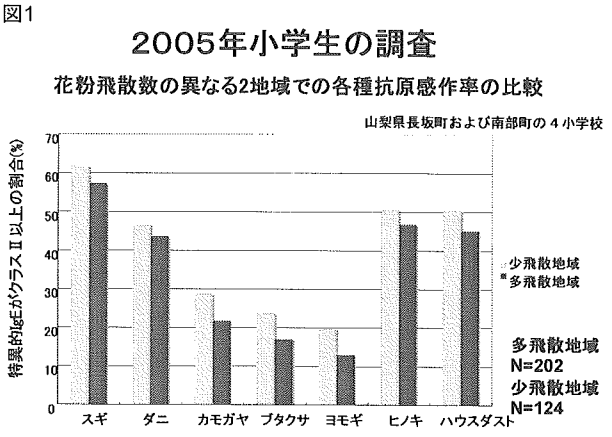
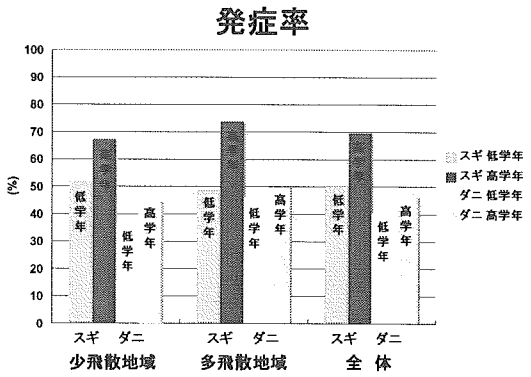

2005年小学生の調査
花粉飛散数の異なる2地域での各種抗原感作率の比較
山梨県長坂町および南部町の４小学校
特異的IgEがクラスⅡ以上の割合(%)
70
60
50
40
30
20
10
0
スギ
ダニ
カモガヤ
ブタクサ
ヨモギ
ヒノキ
ハウスダスト
少飛散地域
多飛散地域
多飛散地域
N=202
少飛散地域
N=124

図2


発症率
(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
低学年
高学年
スギ
ダニ
少飛散地域
多飛散地域
全 体
スギ 低学年
スギ 高学年
ダニ 低学年
ダニ 高学年

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）
分担　研究報告書

秋田県沿岸部と内陸部における小児鼻アレルギーの比較実態調査の検討

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
秋田県の小児のアレルギー性鼻炎の実態を調査し、スギ花粉飛散の非常に多い内陸地域と少ない沿岸地域の児童のスギ花粉、ハウスダストなどに対する感作や発症率を検討することで、花粉曝露の感作及び発症への影響を検討した。特異的 IgE 抗体測定及びアンケート調査をしえた児童は沿岸部 92 名、内陸部 96 名であった。ハウスダスト特異的 IgE 抗体陽性率は沿岸部で 54.3%、内陸部で 49.0%であった。一方、スギ特異的 IgE 抗体陽性率は花粉飛散の少ない沿岸部で 22.8%、多い内陸部で 41.6%と沿岸部に比較し有意に高かった。抗体陽性児の発症率は、ハウスダスト沿岸部 45.8%、内陸部 46.9%、スギ沿岸部 33.3%、内陸部 35.7%と地域差は認めなかった。スギ感作率は飛散数の多い地域ほど高かったことからスギ花粉の飛散数の影響が関与すると考えられた。一方スギ感作児童の発症率は地域差がなかったことから感作から発症への段階ではスギ花粉の飛散数は影響しないことが考えられた。

A. 研究目的

近年アレルギー性鼻炎の増加が問題となっており、中でもここ数年のスギ花粉症の急激な増加が指摘されている。さらに従来スギ花粉症は成人の発症が主で小児では少ないとされていたが、最近は小児での発症の増加も大きな問題になっている。スギ花粉症による日常生活における支障は非常に大きなものがあり、学業への影響や精神発達面への影響も指摘されている。また、小児で発症したスギ花粉症は自然寛快が望めずそのまま、あるいはさらに悪化して成人に移行することが指摘されている。しかし小児のスギ花粉症の感作率や発症率、スギ花粉飛散数の影響などの疫学調査は未だ十分な検討がされていないのが現状であり、増加の原因検討や対策などは十分ではない。今回、秋田県の小児のアレルギー性鼻炎の実態を調査しスギ花粉飛散の非常に多い内陸地域と少ない沿岸地域の児童のスギ花粉、ハウスダストなどに対する感作や発症率を検討することで、花粉曝露の影響を検討した。

B. 方法

スギ花粉飛散数の多い秋田県内陸部の児童と飛散数の少ない沿岸部の児童を対象とし鼻症状の有無等について保護者によるアンケート調査とハウスダスト、スギなどに対する血清特異的 IgE 測定を行った。調査に先立ちあらかじめ各地域の教育委員会、小学校校長、保護者から同意を得て、血清は各小学校で健康診断のため行った採血から分与し検討した。採血時期は各校ともに 6 月に行った。

倫理面への配慮

個人情報の管理には十分な配慮を行い、血清の利用、アンケート調査には保護者より文章による同意を得て実施された。

C. 結果

実際に採血及びアンケートをしえた児童は沿岸部 92 名（男子 50 名、女子 42 名）（大潟村、大潟小 5 年生 35 名、6 年生 32 名、男鹿市、払戸小　5 年生 25 名）。内陸部 96 名（男子 44 名、女子 52 名）（湯沢市、湯沢東小　5 年生 60 名、湯沢市、川連小 36 名）であった。各校ともに同意の得られなかった数名を除いたほぼ全員の検査が可能であり対象の偏りはないと考えられた。過去 10 年の沿岸部のスギ飛散量の平均は 1040 個/cm^{2}で内陸部は約 2 倍の 2210 個/cm^{2}の飛散

量であった。

RASTスコア2以上のハウスダスト特異的IgE抗体陽性率は沿岸部で54.3%、内陸部で49.0%で地域差は認めなかった。一方、スギ特異的IgE抗体陽性率は花粉飛散の少ない沿岸部で22.8%、多い内陸部で41.6%と沿岸部に比較し有意に高かった。カモガヤはスギとは逆に沿岸部31.5%、内陸部18.8%と沿岸部で高かった。RASTスコアの平均はハウスダスト沿岸部4.3内陸部4.2、スギ沿岸部3.1内陸部3.2といずれも地域差はなかった。スギ陽性児のうちハウスダスト重複感作率は沿岸部91.3%、内陸部70%でいずれの地域でも重複感作が多く認められ、特に沿岸部ではスギ単独感作はほとんどみられなかった。抗体陽性児の発症率は、ハウスダスト沿岸部45.8%、内陸部46.9%、スギ沿岸部33.3%、内陸部35.7%と地域差は認めなかった。

D. 考察

秋田県におけるスギ花粉飛散数の多い内陸部と少ない沿岸部における小児アレルギー性鼻炎の疫学調査を行い比較検討をおこなった。ハウスダストの感作率は地域差なく50%前後であったがスギ感作率は飛散数の多い地域ほど高かったことからスギ花粉の飛散数の影響が関与すると考えられた。一方スギ花粉症の発症率は地域差がなかったことから感作から発症への段階ではスギ花粉の飛散数は影響しないことが考えられた。

E. 結論

小児期のスギ花粉に対する感作率にはスギ飛散数の影響が関与すると考えられたが、発症率には影響しないと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

本田耕平、石川和夫：とくに鼻閉の強い患者の治療．治療88：247-253、2006.

本田耕平、石川和夫、茆原順一：花粉症における好酸球測定．臨床検査50：177-182、2006.

本田耕平：アレルギー炎症と好酸球 up-to-date. 医学のあゆみ216：347-352、2006.

2.学会発表

本田耕平、伊藤永子、福井奈緒子、石川和夫：小児アレルギー性鼻炎に対する減感作療法及び薬物療法の長期経過の検討、第55回日本アレルギー学会総会（盛岡、2005）

本田耕平、伊藤永子、福井奈緒子、石川和夫：小児アレルギー性鼻炎に対する減感作療法及び薬物療法の長期経過の比較検討、第44回日本鼻科学会総会（大阪、2005）

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし。

厚生労働省科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担 研究報告書

小児アレルギー性鼻炎の長期予後ならびに他の小児アレルギー疾患との関連についての研究

分担研究者：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
研究協力者：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
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
下条 直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 講師

研究要旨

小児アレルギー性鼻炎患者の長期予後を明らかにするため、1970ー1995年に千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来にて治療を受けた当時16歳以下の小児患者のうち、本年度再診可能であった60名について詳細な問診，診察，皮内テスト，血清特異的IgE抗体検査を行い、当時の重症度や検査結果と比較検討した。その結果、減感作療法を2年以上受けた患者を除き、現在まで自然寛解はなく、自然改善も抗原により異なるが、20ー30%程度と低値であった。減感作療法群では60ー70%に改善を認めたが、寛解，著明改善は合わせても20%程度であった。一方、小児アレルギー性鼻炎と他の小児アレルギー疾患との関連を明らかにするため、小児科医と耳鼻科医による共同診察を行う前方視的検討を開始したが、小児科アレルギー外来に、喘息，アトピー性皮膚炎，食物アレルギーにて通院中の患児にはアレルギー性鼻炎の合併が高い割合にて認められた。但し、保護者のアレルギー性鼻炎症状に対する関心は必ずしも高くはなく、詳細な問診血清IgE抗体検査に加えて、鼻内診察，鼻汁中好酸球検査の意義は高いと考えられた。

A. 研究目的

小児アレルギー性鼻炎患者の長期予後を明らかにするために、昨年度は千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来で1990年以前に受診、治療を受けたスギ花粉症の小児のアンケート調査を行った。本年度、ハウスダストによる通年性アレルギー性鼻炎患者も含めてアンケート調査を行い、さらに小児期以降の詳細な経過をより明らかにするために可能な方に受診をしていただき検査を行った。

また、他の小児アレルギー疾患である喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーとの発症や経過に関する相互関連を明らかにするために、これらの疾患にて小児科通院中の患児に対して耳鼻科医も共同診察を行うprospectiveな検討を継続した。同時にその基本となる小児アレルギー性鼻炎の診断基準について検討を行った。

B. 研究方法

1) 千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来で、1970ー1995年に治療を受けた患者のうち当科への再受診を受諾していただいた216名のうち、当時16歳以下の小児であった60名について問診，鼻内所見，皮内テスト，血清中IgE検査を行い、小児期のカルテから当時の症状，経過，検査結果との詳細な比較調査を行った。

2) 千葉大学小児科アレルギー外来に喘息、アトピー性皮膚炎あるいは食物アレルギーにて通院中の小児59名について耳鼻科受診をしていただき、問診，鼻内所見，鼻汁好酸球検査，特異的IgE抗体価からアレルギー性鼻炎の有無を検討し、さらに定期的な共同診察を開始した。

倫理面への配慮

本研究への参加は患者の自主参加であり、十分な説明を行い、同意を得た。小児アレルギー性鼻炎患児の長期経過の調査では文書での同意を得て、また受診や検査費用にも負担がないように配慮した。小児科アレルギー外来の患児のアレルギー性鼻炎の調査にも負担がないようにしている。

C. 研究結果

1) ハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎患者（55

名）で、減感作治療を2年以上受けた群では初診時の小児期と比較して現在は改善，中等度改善，著明改善（消失含む）の改善以上が20名／26名（77%）に、減感作治療2年未満群では9名／13名（69%）、薬物治療群では5名／16名（31%）に認められた（図1）。減感作治療2年以上の群では3例が皮内テスト陰性となったが、血清特異的HD抗体は1例のみ陰性で他は全例で陽性であった。一方、スギ花粉症（19名）では小児期と比較して改善以上が減感作治療2年以上の群で8名／12名（67%）、減感作治療2年未満群で1名／2名（50%）、薬物治療中心群では1名／5名（20%）であったが（図2）、皮内テストは全例で陽性、血清スギ特異IgE値も1例を除き全例陽性であった。ハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎のみでスギ花粉症を合併していなかった小児では、その後減感作療法の群では9名／24名（37.5%）、薬物治療中心群では4名／7名（57%）にスギ花粉症の発症を認めた。

2) 小児科アレルギー外来通院中の59名の患児のうち、34名（57.6%）にアレルギー性鼻炎の合併を認めた。このうち17名が耳鼻科受診により初めて診断された。17名のうち3名は明らかに鼻過敏症状の訴えがあったが、14名では症状は当初訴えず、鼻内診察，鼻汁好酸球検査の結果からアレルギー性鼻炎が疑われ、詳細な問診で鼻過敏症状の存在が確認された。疾患別では喘息患児31名中22名（71%）に、喘息はなく食物アレルギー、あるいはアトピー性皮膚炎の患児では23名中9名（39%）にアレルギー性鼻炎の合併が認められた（図3）。

D. 考察

小児ハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎、小児スギ花粉症に対して薬物治療を中心に行った群での10ー30年の長期経過をみると20ー30%程度しか改善していないが、減感作治療群の改善以上の割合は70%前後と高い。但し、消失あるいは治療不要の著明改善を示したのは20%程度であった。皮膚テスト、血清中特異的IgE抗体は症状の改善がみられても変化がないことが多く、症状の変化とは関連しなかった。

また、小児アレルギー性鼻炎では、アトピー性皮膚炎や喘息に比較して一般に保護者の鼻症状への関心が低いこと、また小児では鼻内所見と本人の訴えの不一致が多く、慎重な診断が必要である。種々のコホート研究、prospective studyにあたっては診断の正確性が結果に大きな影響を与えることは言うまでもない。小児アレルギー性鼻炎の診断には、通常の問診、血清中IgE抗体検査に加えて鼻内診察、鼻汁好酸球検査の意義は高い。特に小児では、鼻汁中に好中球の出現も多いが、くり返すことでアレルギー性鼻炎患児には好酸球が確認され、検査の意義は高いと考えられる。

E. 結論

- 小児アレルギー性鼻炎の自然寛解は少なく成人へ移行する。減感作療法の有効性は長期に期待される。但し、寛解、著明改善は20%程度であった。
- 小児アレルギー性鼻炎の診断には鼻内所見，鼻汁好酸球検査の有用性が高い。
- 喘息合併のないアトピー性皮膚炎，食物アレルギー児のアレルギー性鼻炎の合併率は高い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

米倉修二，大川 徹，茶薗英明，堀口茂俊，花澤豊行，岡本美孝：小児アレルギー性鼻炎の長期予後についての検討．第24回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会（平成18年3月，三重）

米倉修二，大川 徹，櫻井大樹，花澤豊行，岡本美孝，仲野公一，嶋田耿子，熊原恵一郎：小児におけるアレルギー性鼻炎の実態 -経年変化の追跡-（第1報）．第44回日本鼻科学会（平成17年9月，大阪）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

図1

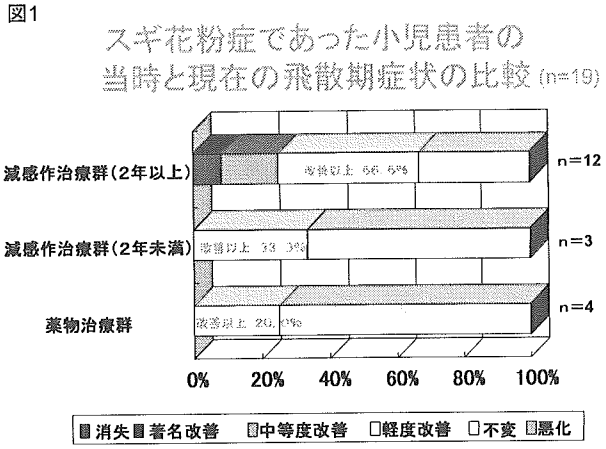

スギ花粉症であった小児患者の
当時と現在の飛散期症状の比較 (n=19)
減感作治療群(2年以上)
減感作治療群(2年未満)
薬物治療群
n=12
n=3
n=4
0%
20%
40%
60%
80%
100%
消失 著名改善 中等度改善 軽度改善 不変 悪化

図2

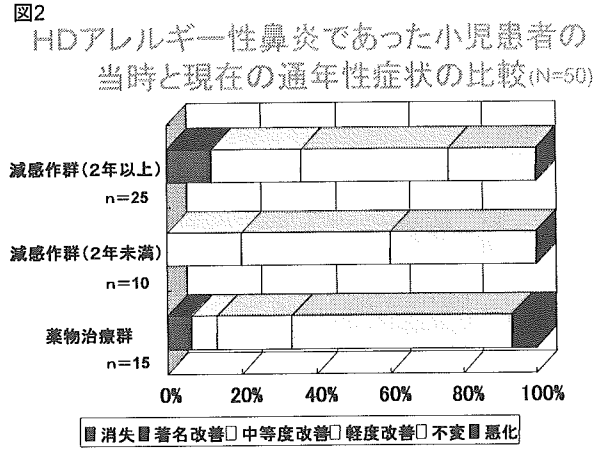
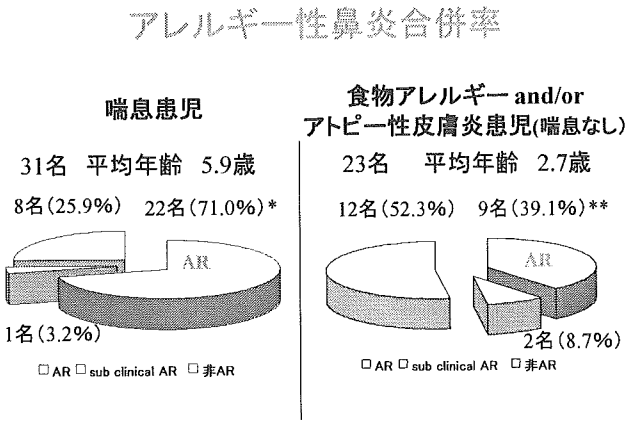

HDアレルギー性鼻炎であった小児患者の
当時と現在の通年性症状の比較(N=50)
減感作群(2年以上)
n=25
減感作群(2年未満)
n=10
薬物治療群
n=15
0%
20%
40%
60%
80%
100%
消失 著名改善 中等度改善 軽度改善 不変 悪化

図3


アレルギー性鼻炎合併率
喘息患児
31名 平均年齢 5.9歳
8名(25.9%)
22名(71.0%)*
AR
1名(3.2%)
AR sub clinical AR 非AR
食物アレルギー and/or
アトピー性皮膚炎患児(喘息なし)
23名 平均年齢 2.7歳
12名(52.3%)
9名(39.1%)**
AR
2名(8.7%)
AR sub clinical AR 非AR

小児アレルギー性鼻炎におけるダニ感作および幼児での鼻炎有症率に関する研究

分担研究者　　河野　陽一　　千葉大学大学院医学研究院小児病態学教授

研究要旨

1) ダニ感作気管支喘息と非感作気管支喘息での鼻炎合併率および気管支喘息と鼻炎での感作のレベルの差異を検討した。血液検査によりヤケヒョウヒダニ特異 IgE 値が高いほど採血２年以内の鼻炎、喘息の発症率が高かった。ダニ感作があると考えられるスコア２以上の喘息小学児における鼻炎合併率はダニ特異 IgE クラス１以下の喘息児に比べて有意に高かった（77.9% vs 25%、P<0.001)。同様に病院通院中の喘息患者においてコナヒョウヒダニ特異 IgE クラス２以上の喘息児での鼻炎合併率はクラス１以下の喘息児に比べて有意に高かった（78.4% vs 50 %, P=0.027)。小学校喘息患者のヤケヒョウヒダニ特異 IgE 値は鼻炎のみの患者に比べて有意に高かった（139.7 vs 8.29, P<0.001)。同様に病院・医院通院中の喘息患者のコナヒョウヒダニ特異 IgE 値は、鼻炎のみの児に比べて有意に高かった（58.2 vs 40, P=0.001)。

2) ３歳児健診において質問票を用いて鼻炎、喘息、アトピー性皮膚炎の有症率とこれらの疾患の合併率を検討した。現在までに 1148 名の千葉市３歳児健診でのアンケート調査の解析が終了している（予定は 2500 名)。３歳児での鼻炎、喘息、アトピー性皮膚炎の有症率は、それぞれ 30.4%、17.4%、13.7%であった。鼻炎の合併率は、アトピー性皮膚炎で 44.3%、喘息で 52.8%であった。鼻炎患者中で喘息・アトピー性皮膚炎を合併しないものが 58.9%存在した。

研究協力者

下条直樹、有馬孝恭、鈴木修一　千葉大学大学院医学研究院小児病態学

島　正之　兵庫医科大学公衆衛生学教授

山越隆行　うたせ耳鼻咽喉科アレルギー科

A. 研究目的

1)昨年の分担研究では、小児気管支喘息におけるアレルギー性鼻炎の合併について調査を行い、小児喘息におけるアレルギー性鼻炎の合併率は75%と高く、スギ花粉症の合併も中学生以上では半数近くになることを報告した。このように、小児のアレルギー性鼻炎は気管支喘息にしばしば合併するが、非アトピー型、アトピー型の気管支喘息におけるアレルギー性鼻炎の合併率については不明な点が多い。また我が国ではダニが気管支喘息と通年性鼻炎の主要なアレルゲンであるが、感作の程度がこれらの疾患の発症とどのように関連するかは明らかではない。そこでダニ感作気管支喘息と非感作気管支喘息での鼻炎合併率および気管支喘息と鼻炎での感作のレベルの差異を検討する。

2)昨年度の研究では、比較的少ないが鼻炎が喘息に先行して発症する患者がおり、このような患者群では鼻炎症状出現後およそ3年後に喘息が発症していることから、鼻炎治療は喘息発症予防につながる可能性が示された。しかしながら、小児アレルギー性鼻炎の発症時期については十分な疫学データがなく、また他のアレルギー疾患との合併率も明らかでない。そこで、３歳児健診において質問票を用いて鼻炎、喘息、アトピー性皮膚炎の有症率とこれらの疾患の合併率を検討した。

B. 方法

1)ダニ特異IgE値を測定した千葉県内の小学生2500名を２年追跡し、喘息、鼻炎の発症率をISAAC, ATS-DLD質問票に

より検討し、また喘息、鼻炎の児童のダニ特異IgE値を比較検討した。さらに、千葉大学および関連病院小児科を受診している喘息患者、市中実地耳鼻科医を受診している鼻炎患者を対象にダニ特異IgEを測定した。

2) 千葉市３歳児健診においてISAAC質問票を郵送し、健診時に質問票を回収して３歳児でのアトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎の有症率および合併率を調査した。

C. 研究結果

1) 血液検査によりヤケヒョウヒダニ特異IgE値が高いほど採血２年以内の鼻炎、喘息の発症率が高かった（図１）。ダニ感作があると考えられるスコア２以上の喘息小学児における鼻炎合併率はダニ特異IgEクラス１以下の喘息児に比べて有意に高かった（表1　77.9% vs 25%、P<0.001)。同様に病院通院中の喘息患者においてコナヒョウヒダニ特異IgEクラス２以上の喘息児での鼻炎合併率はクラス１以下の喘息児に比べて有意に高かった（表２　78.4% vs 50 %, P=0.027)。小学校喘息患者のヤケヒョウヒダニ特異IgE値は鼻炎のみの患者に比べて有意に高かった（表３ 139.7 vs 8.29, P<0.001)。同様に病院・医院通院中の喘息患者のコナヒョウヒダニ特異IgE値は、鼻炎のみの児に比べて有意に高かった（図２　58.2 vs 40, P=0.001)。

2) 現在までに1148名の千葉市３歳児健診でのアンケート調査の解析が終了している（予定は2500名)。３歳児での鼻炎、喘息、アトピー性皮膚炎の有症率は、それぞれ30.4%、17.4%、13.7%であった（図３)。鼻炎の合併率は、アトピー性皮膚炎で44.3%、喘息で52.8%であった。鼻炎患者中で喘息・アトピー性皮膚炎を合併しないものが58.9%存在した（図４)。

D. 考察

海外の報告の中には、質問票あるいは医師の診断による鼻炎は非アトピー型喘息とアトピー型喘息の両者ともに高率で合併するとの報告がある。一方、本研究によって、小児のアレルギー性鼻炎は非アトピー型喘息よりもアトピー型喘息に多く合併することが示された。本邦の小児喘息患者の90%がダニに感作されているといわれ、今回の調査結果は我が国が欧米と比較してダニ感作率が高いことを反映していると考えられる。鼻炎と喘息にはアレルゲン感作のみでなく気道過敏性という共通因子があると考えられるが、この結果は我が国のような環境ではダニ感作が鼻炎・喘息の重要な発症因子であることを示している。さらに本研究にてダニ感作の程度が鼻炎・喘息の発症に関連することが示唆されたことから、鼻炎・さらに喘息の発症予防における感作対策の重要性が確認された。

３歳児での鼻炎有症率は以前に同じISAAC質問票で行われた福岡市の6-7歳児での結果とほぼ同じく30%であり、小児の鼻炎は乳幼児期に発症する可能性が示された。アトピー性皮膚炎の半数に鼻炎が合併していたことから、小児のアレルギー疾患として最も早期に発症するアトピー性皮膚炎患者を対象としてダニ感作対策をとることが、小児の鼻炎および喘息の発症予防として重要と考えられる。

E. 結論

1) 我が国の小児鼻炎におけるダニ感作の重要性が示唆された。

2) 鼻炎発症予防のためのダニ感作対策は乳児アトピー性皮膚炎患者を対象に開始すべきと考えられた。

F. 健康危惧情報　なし

G. 研究発表

1. 学会発表

(1) 下条直樹ほか: 上下気道疾患の連鎖　小児における気管支喘息・アレルギー性鼻炎の関連　アレルゲン感作からの検討　第17回日本アレルギー学会春季臨床大会、岡山、2005年6月2-4日

H. 知的財産権の出願・登録状況　なし

図1 house dust mite感作レベルと鼻炎／喘息発症率

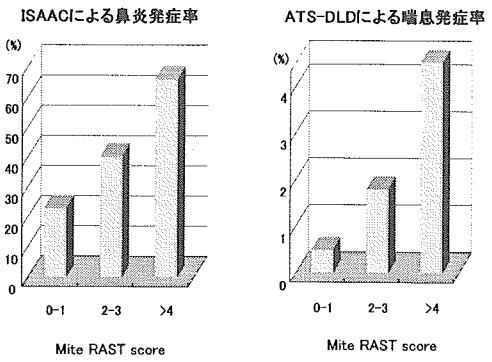


表3 一般小学生集団における気管支喘息患者と通年性鼻炎患者でのHDM特異IgE値

＊ P<0.001

対象疾患	人数（名）	HDM抗体価（平均、95%信頼区間）
喘息＋鼻炎	123	139.7 (91.6-212.9)
鼻炎のみ	566	8.29 (6.81-10.1)
どちらもなし	1361	1.28 (1.13-1.46)

＊ P < 0.001

表1 小学生におけるhouse dust mite感作レベルと鼻炎合併率

(n=166)

house dust mite 感作レベル	鼻炎の合併率
＞スコア2	120/154 (77.9%)
＜スコア1	3/12 (25%)

P<0.001

図2 病院・医院通院中の気管支喘息患者と通年性鼻炎患者におけるHDM特異IgE値

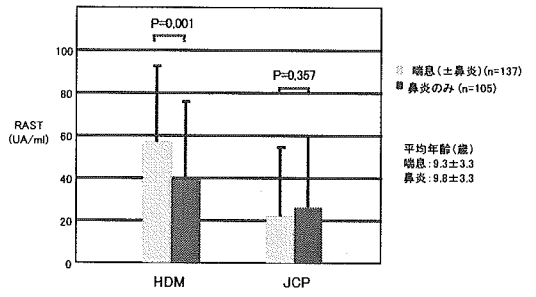


表2 病院通院中の喘息患者における鼻炎の合併とHDM感作

(n=132)

HDM感作	鼻炎の合併率
＞スコア2	91/116 (78.4%)
＜スコア1	8/16 (50%)

P=0.027

平均年齢（歳）
鼻炎あり：9.6±2.6
鼻炎なし：9.3±2.5

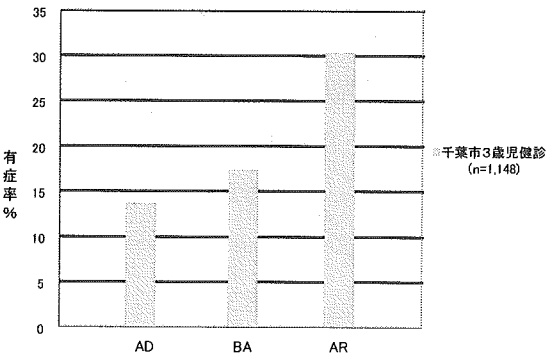



図3 ISAAC質問票による3歳児調査でのアレルギー疾患の有症率：就学児との比較