

図5 年齢階級別(同一被検者における)スギRAST値の変化(投稿準備中)

1995年にスギ花粉に対して感作を受けていた方(CAP RAST2以上)で、以後毎年抗体検査に参加した方(n=134)の2005年までの抗体価の経年的変動を示す。抗体価はその年の花粉飛散数にも影響を受けるが、10年経過しても減少は明らかではない。

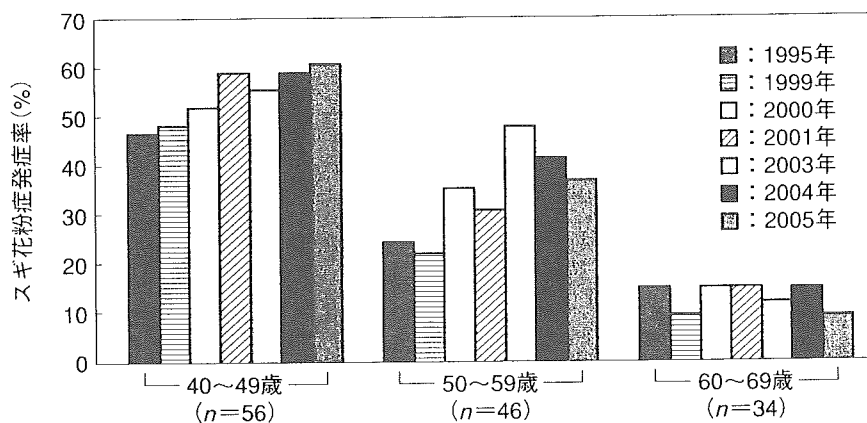


図6 年齢階級別(同一被検者における)スギ花粉症発症率の変化(投稿準備中)

1995年にスギ花粉に感作陽性者(CAP RAST2以上)で、以後毎年健診に参加した方(n=134)の2005年までの発症率の経年的変動を示す。10年の経過でも発症率の低下は明らかではない。

である。スギ花粉に関して1995年の抗体陽性者の2005年までの抗体価の変動を毎年採血に参加された方で経年的にみると、図5のようにその年の飛散花粉数によって影響を受けるが、それぞれの年代でほぼ横ばいといってよい。一方、同様に1995年のスギ花粉感作者のうち発症率の変動を経年的にみると(図6)、こちらは40歳代、50歳代で上昇がみられる。ダニに対する感作者の抗体価、発症率を同様に1995年以降、経年的に追ってみると、40歳代以降で減少傾向がみられる。スギ花粉感作陽性者の重複感作率はダニでは30%と小児と比較して低く、一方、カモガヤやヨモギに

対してはそれぞれ50%、25%と小児と比較して差はみられない。

このように、中・高年においてもスギ花粉症の感作率には上昇がみられ、また発症率も増加している。しかし、ダニなどの他の抗原に対する感作率は横ばいである。農村地域のためカモガヤやヨモギの飛散が多い可能性もある。カモガヤ・ヨモギの感作率自体は小児と差がない。

スギ花粉飛散数の影響

スギIgE抗体値はスギ花粉終了後にピークとなり、その後翌年の飛散開始直前まで漸減する。

2004年はスギ花粉飛散が非常に少なく、2005年は大量の飛散がみられたが、2004年、2005年といずれも丸山町の検診を受けられた方を対象に検討したところ、すでにスギ花粉の感作陽性者では40歳以降すべての年代で2005年には2004年と比較してIgE値の上昇がみられた。一方、スギ感作陰性者(CAP-RAST2未満)では大量飛散でも50歳代以降ではまったくみられないが、40歳代では増加がみられていた。

また、スギ花粉感作陽性者で2004年まで症状がなく、2005年のスギ花粉大量飛散時に症状が出てスギ花粉症と診断された方は101名中26名、逆にやはり感作陽性者で少量飛散の2004年にスギ花粉症の症状があったにもかかわらず、2005年には症状がみられなくなった方は115名中13名であった。小児のスギ花粉症の自然寛解はほとんどみられないが、以前の検討で今野らは小児ではスギ花粉飛散少量年でも多量年でもスギに感作されていない生徒に感作や発症がみられることを報告している⁸⁾。中・高年では大量のスギ花粉飛散によっても約11%で症状の消失がみられる一方、25%では逆に新たな発症もみられる。抗体陽性者の抗体価は花粉飛散増加によりさらに上昇するが、50歳代以降ではあらたな感作陽性者の出現はほとんどみられない。ただし、40歳代では小児同様、いぜん新たな感作陽性者が出現する。

対し、抗原回避の検討とともに、“体質改善”を目的とした予防法やワクチン開発などの根本的対応が望まれる。

文献

- 1) Bauchau, V. and Durham, S. R. : Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur. Respir. J.*, **24** : 758-764, 2004.
- 2) Annus, T. et al. : Modest increase in seasonal allergic rhinitis and eczema 8 years among Estonian school children. *Pediatr. Allergy Immunol.*, **16** : 315-320, 1995.
- 3) ISAAC : Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema : ISAAC. The International Study of Asthma and Allergic in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*, **35** : 1225-1232, 1995.
- 4) Lee, S.-L. et al. : Increasing prevalence of allergic rhinitis but not asthma among children in Hong Kong from 1995 to 2001. *Pediatr. Allergy Immunol.*, **15** : 72-78, 2004.
- 5) 島 正之, 安達元明 : 小学生のスギ花粉症とそれに関連する因子の検討. 千葉大学環境科学研究報告, **27** : 9, 2002.
- 6) 河野陽一 : 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. 厚生労働省科学研究費補助「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」報告書. 2005.
- 7) Okawa, T. et al. : Analysis of natural history of Japanese cedar pollinosis. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **131** : 39-45, 2003.
- 8) 沼田 勉・他 : 疫学調査よりみたスギ花粉症の自然史. *アレルギー科*, **13** : 93-99, 2002.

おわりに

このように、増加しているアレルギー性鼻炎に

* * *

上気道感染とアレルギー性鼻炎

The role of upper respiratory tract infection in allergic rhinitis



國井直樹(写真) 留守卓也

Naoki KUNII and Takuya TOMEMORI

千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

◎アレルギー性鼻炎に及ぼす急性上気道炎の影響についてこれまでの知見をまとめた。喘息同様、アレルギー感作・アレルギー性鼻炎発症に及ぼす感染の影響については亢進と抑制といった相反する結果がみられ、いまだ明らかにはなっていない。一方、アレルギー性鼻炎症状、すなわち感作成立後の実行相についての影響についての動物実験、スギ花粉症患者の鼻ぬぐい液中のウイルス検出の検討、扁桃摘出児のアレルギー性鼻炎に及ぼす影響を検討したが、鼻症状の増悪に作用することが強く示唆された。アレルギー性鼻炎患者の管理を行っていくうえで考慮すべき重要な増悪因子と考えられる。

Key word : 上気道感染, アレルギー性鼻炎, 喘息, 扁桃摘出

近年、アレルギー性鼻炎患者、なかでも花粉症患者の増加が著しく、従来は発症が少ないといわれていた小児での花粉症も増加している。アレルギー性疾患の発症には遺伝要因¹⁻³⁾と環境要因⁴⁻⁶⁾が関与するが、遺伝要因の関与が大きいことは従来からよく知られ、アレルギー性鼻炎患者においても発症に関連した遺伝子解析の検討が進んでいる⁷⁾。ただ、ここ30年ほどの短期間でのアレルギー性鼻炎患者数の増加については、むしろ後者の環境要因が強く働いていると考えられる。環境要因としては、抗原量の増加や大気汚染の影響、感染症、受動喫煙や食生活の変化など多数指摘されている。

本稿ではこのなかでとくに上気道感染の影響について、これまでの基礎的研究と臨床疫学調査に基づいた知見を、自験例も含めて報告する。

感染と気道アレルギーの感作、発症

1980年代後半に提唱された hygiene hypothesis (衛生仮説)では、先進国でのとくに生後早期の上気道感染の罹患減少が、その後のアレルギー疾患の増加を引き起こした可能性が指摘された⁸⁾。その後に行われたいくつかの規模の大きな疫学調査に

おいて、兄弟数の差異、保育園への入所時期、家畜やペットとの同居の有無がアレルギー疾患の有症率に影響を及ぼすことが報告され、大きな注目を集めた^{9,10)}。

Hygiene hypothesis の背景には、アレルギー疾患で報告される Th1/Th2 サイトカイン産生のアンバランスがある。ヘルパー T 細胞(Th)は産生するサイトカインにより Th1 と Th2 に大別される。前者は IFN- γ や IL-2, IL-12 の産生を介して細胞性免疫や肉芽形成に作用する。一方、後者は IL-4, IL-5, IL-9 などの産生を介して、IgE 抗体産生、好酸球や肥満細胞の活性化など、液性免疫に作用し、またアレルギー反応の亢進にも関与する。ナイーブヘルパー T 細胞は、刺激を受けた後、Th1 細胞と Th2 細胞に分化するが、アレルギー患者では Th2 細胞に優位に偏るアンバランスが病態の根底にあると指摘されている。たしかにアレルギー性鼻炎でも鼻粘膜の Th1 細胞と Th2 細胞の割合を flow cytometry で解析してみると、非アレルギー患者の鼻粘膜と比較して Th1 細胞、Th2 細胞にシーソー現象は認められないが、Th2 細胞の割合は優位に亢進している¹¹⁾。Th1, Th2 細胞の発達に関して新生児は妊娠維持のため Th2 優位

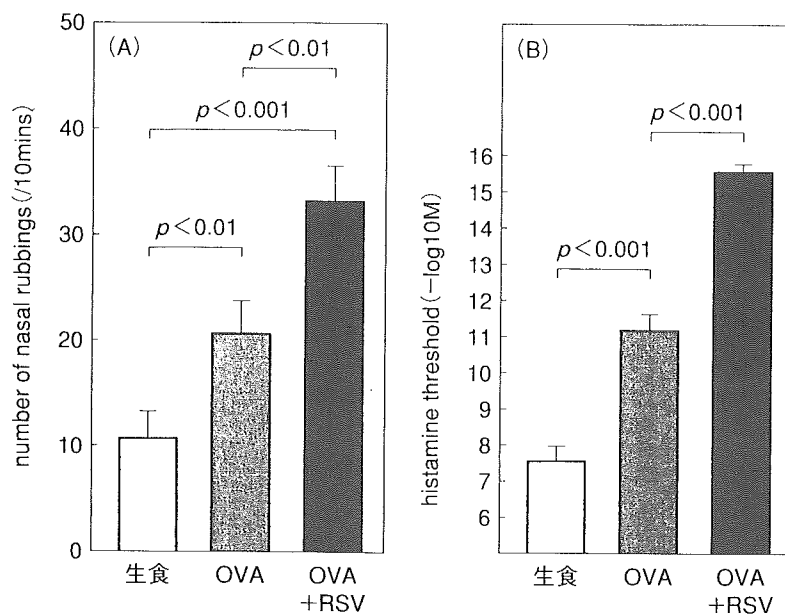


図1 卵白アルブミン(OVA)にて感作, 作製した実験的鼻アレルギーモデルマウスにおけるRSウイルス(RSV)を用いた経鼻感染実験¹⁸⁾
 A: OVA 鼻内誘発後の鼻かき発作数, B: 鼻かき発作を誘導するヒスタミン閾値, 感作マウスで著しいOVA誘発症状, ヒスタミン過敏性亢進が認められる。

となっている母胎の影響を受けているが, その後種々の環境因子の影響を受けて Th1/Th2 のバランスが発達していくと考えられている。その際, Th1 細胞を誘導する感染の頻度が生後早期に減少すると Th2 優位のまま成長し, アレルギー疾患の発症につながると想定され, hygiene hypothesis の考えを支えている。

しかし, 逆に細気管支炎に罹患した乳幼児は, 後に高率に喘息の発症を引き起こす, あるいはヒスタミンやメサコリンに対する気道過敏性の亢進が持続するといった報告も多い^{12,13)}。感染による気道上皮細胞の傷害による抗原過敏性亢進や種々のメディエーターによる局所粘膜免疫への影響が機序として考えられている。また, 乳幼児期の細気管支炎の主要病原体である RS ウイルスの G 糖蛋白には強力な Th2 サイトカイン産生誘導能のあることが, 動物実験や *in vitro* の実験系で示されており, ヒトでの関連についても注目されている^{14,15)}。

アレルギー性鼻炎発症後の影響

このように感作, 気道アレルギーの発症に及ぼす気道感染の役割については, 抑制と増強といっ

た相反する結果が報告されている。他方, 気道アレルギー, とくに喘息症状の増悪には気道感染が大きく影響を及ぼしていることについては従来より多くの報告において異論はなく, 喘息発作の最大の誘因としてとくに頻度が高い上気道感染があげられている^{16,17)}。しかし, 喘息と異なり, アレルギー性鼻炎に上気道感染がどう作用するのかについては十分な検討が行われていない。アレルギー性鼻炎は典型的 I 型アレルギー疾患であり, 感染とは病態が異なるが, アレルギーによる鼻過敏症と感染, とくにウイルス感染によりみられる鼻過敏反応との区別が, 合併した場合には容易ではない。海外で行われたボランティアを対象としたライノウイルスの感染実験でも, 感染がアレルギー鼻炎症状を増強する, あるいはしない, と相反する結果が報告されている^{18,19)}。

著者らの検討では急性上気道炎単独でも鼻粘膜の過敏性亢進がみられ, 急性上気道炎で受診した未治療の成人患者のうち, アレルギーを合併しない患者に対してヒスタミンを鼻内投与し, 鼻粘膜の過敏性についてくしゃみ発作を誘発するヒスタミン最小濃度を閾値として検討してみると, 急性上気道炎罹患後, 3~4 日には一過性に閾値の低下

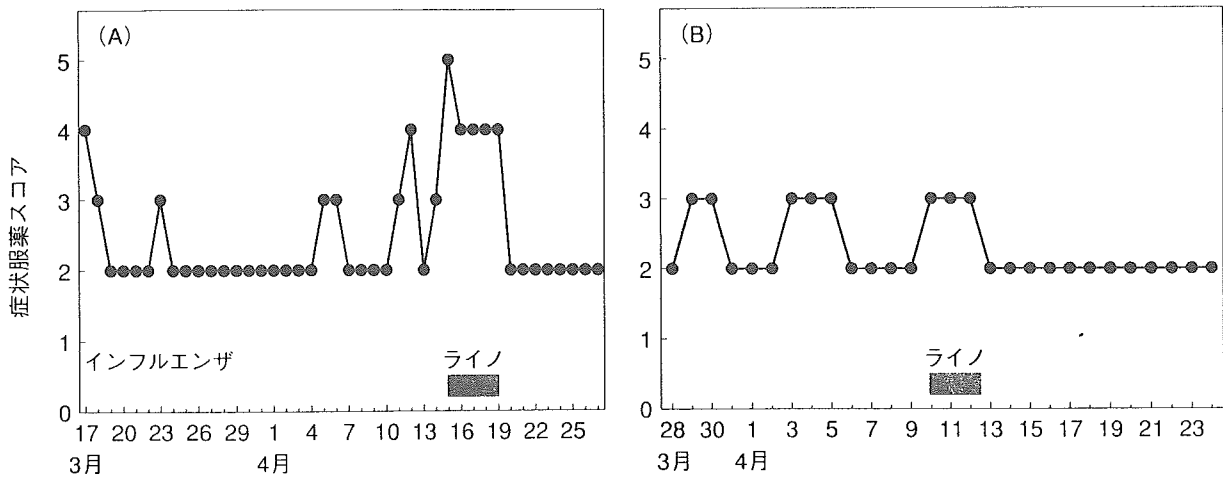


図 2 スギ花粉症患者の鼻ぬぐい液でのウイルス検出と鼻症状スコアへの影響

A: 症例 1, B: 症例 2.

鼻汁から 2 週おきにウイルス RNA (インフルエンザ A, B, ライノウイルス, RS ウイルス) に対する PCR を行い, 症状服薬スコアと比較した.

が認められた。さらに、卵白アルブミン (OVA) を腹腔投与または経鼻投与した OVA 感作マウスモデルを作製し, RS ウイルスの経鼻接種を行うと, 感染後に OVA およびヒスタミンに対して著しい過敏性亢進を示し (図 1), 鼻粘膜中には著しい好酸球浸潤が認められた。このマウスモデルでの機序については鼻粘膜上皮からの神経ペプチド分解酵素の産生障害や M2 ムスカリン受容体の機能障害などが背景にあると考えられた²⁰⁾。

ヒトでの検討が必要であり, とくにスギ花粉飛散期は急性上気道感染への罹患も多い時期であり, 花粉症症状への影響は興味深い, もちろんヒトへの感染実験は容易に行うことはできない。そこで, スギ花粉症患者にシーズン中, 詳細な症状日記をつけてもらい, 同時に定期的に鼻ぬぐい液を採取し, シーズン終了後に各種ウイルスの検出を PCR 法により行った。10 症例で定期的な鼻ぬぐい液の採取が可能であったが, このうち 2 例でのべ 3 回, インフルエンザウイルス, あるいはライノウイルスが検出された。検出時期に一致して患者のスギ花粉症の鼻症状スコアは上昇しており (図 2), かつ興味深いことに患者はこの時期に感冒に罹患したとはまったく自覚がなく, 花粉症症状の増悪ととらえていた²¹⁾。たしかにヒトにおいても上気道感染がアレルギー性鼻炎の増悪因子として作用していることが示唆される。

扁桃摘出のアレルギー性鼻炎への影響

近年, 上気道・下気道でみられるアレルギー疾患はたがいの合併が多いこと, 症状の増悪・改善に関連がみられること, 合併していなくても, たとえばアレルギー性鼻炎が将来の喘息発症の独立した危険因子であること, さらにアレルギー性鼻炎の治療が将来の喘息発症の予防につながる可能性がある, といった指摘から, たがいに強く関連したひとつの疾患として “one airway, one disease” のとらえ方が提唱されている²²⁾。もちろん, 上気道と下気道とは発生学的にも異なり, またアレルギー性鼻炎と喘息とは病態にも違いがみられる。ただ, たがいに強い関連がみられることは事実であり, 上気道感染が喘息発作の誘導に大きな影響を与えることも上気道と下気道との結びつきを示すものであろう。

鼻腔に隣接して位置する扁桃は上気道の代表的上皮性粘膜リンパ組織であり, 生後の免疫系の発達に重要な役割を担っているとも考えられているが, ヒトにおける機能については不明な点が多い。口蓋扁桃や咽頭扁桃では小児期に活発な増殖がみられ, 10 歳以降退縮する。過度な肥大は睡眠時無呼吸症候群の原因ともなり, また病巣感染や反復性感染を繰り返す感染の温床ともなるので, このような場合には扁桃の摘出が行われる。

そこで, 気道アレルギーを合併している小児で, 扁桃摘出がその後の症状にどのような影響を与え

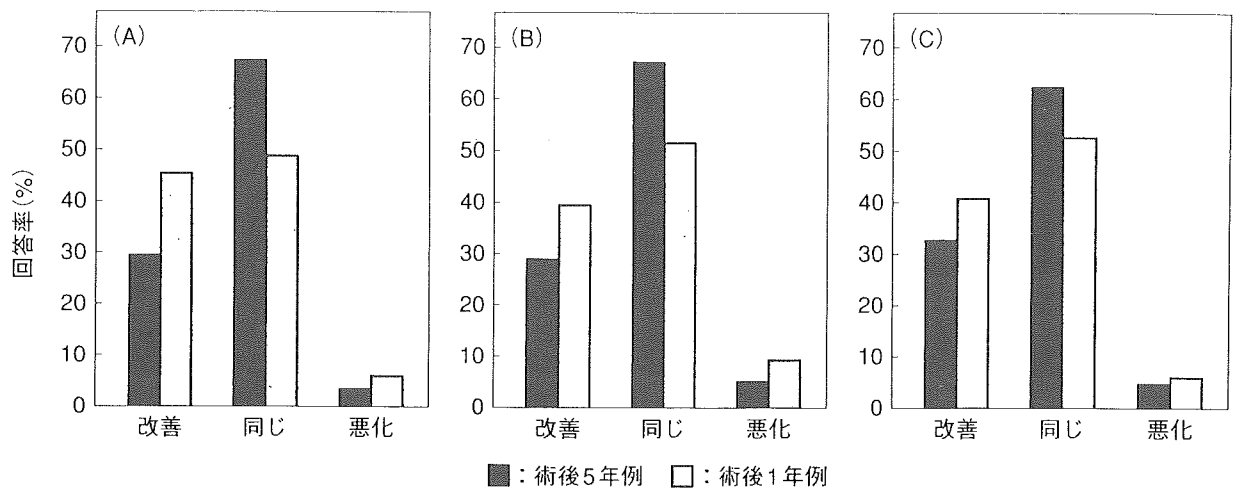


図3 扁桃摘出5年および1年後のアレルギー性鼻炎児の鼻過敏症状の変化
A:くしゃみ, B:水様鼻汁, C:鼻詰まり.

るのかを、扁桃摘出を受けた小児へのアンケートから検討を行った。対象は1999～2000年と2003～2004年に、おもに扁桃肥大を理由に口蓋扁桃を摘出した小児372名で、それぞれ術後5年および術後1年経過している。アンケートでは、①急性上気道炎の罹患状況、②学校や保育園の出席状況、③喘息やアレルギー性鼻炎といった気道アレルギーの合併の有無と扁桃摘出後におけるこれらの症状の変化、を調べた。アンケートの回収率は67.5%、このうち有効回答は89.0%で、アレルギー性鼻炎の合併は約50%、気管支喘息の合併は40%の症例に認められた。また、アレルギー性鼻炎・気管支喘息の重複合併もみられ、喘息児の鼻アレルギー合併率は約60%、鼻アレルギー児の喘息合併率は約40%であった。男女比、手術時平均年齢についてはアレルギーの合併の有無で大きな差異を認めなかった。

扁桃摘出術後の症状の変化として、感染症状については、術後80%近くの患者において発熱が減った、感冒罹患の回数が減ったなどの反復感染の機会減少を認めた。一方、術前にアレルギー性鼻炎を合併していた患者のうち、約30%においてくしゃみ・鼻汁・鼻閉といったアレルギー性鼻炎症状の改善を認めた(図3)。小児のアレルギー性鼻炎は自然寛解や改善が非常に少なく、多くがそのまま成人へ移行してしまうことを考えると、このアレルギー性鼻炎症状の改善は扁桃摘出に負うところが大きいと考えられる。また、気管支喘息

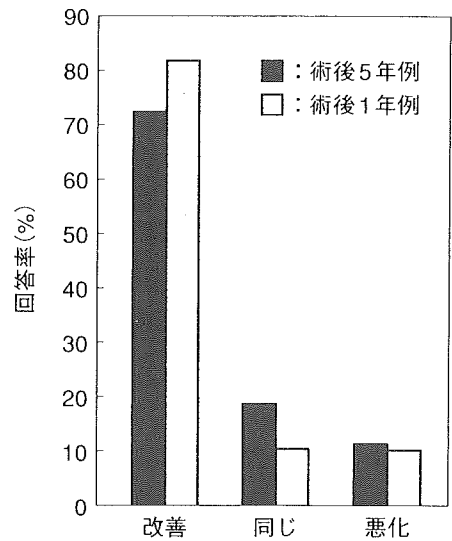


図4 扁桃摘出5年および1年後の喘息児の鼻過敏症状の変化

も合併していた小児では、アレルギー性鼻炎以上にその改善率は高く、70～80%に認められた(図4)。小児気管支喘息はアレルギー性鼻炎と異なり、12歳ごろまでに高い寛解率・改善率が認められるが、術後1年での患児でも喘息症状の高い改善があり、やはり扁桃摘出に帰するところが大きい。このような扁桃摘出後にみられる気道アレルギーの改善の機序としては、扁桃摘出が血中IgE抗体価には影響しないといったことから、上気道感染の減少がもっとも考えられる。事実、扁桃摘出後のアンケート調査で発熱減少、感冒罹患回数・学校欠席日数の減少が70%以上の高い頻度で認められているが、喘息患児での喘息改善の割合とも

一致している。アレルギー性鼻炎については喘息ほどではないが、やはり上気道感染の減少が鼻症状の改善に作用していると考えられ、逆に上気道感染がアレルギー性鼻炎の症状を増悪させている、ということを示している。

おわりに

上気道感染とアレルギー性鼻炎との関連についてまとめてみた。感作およびアレルギー性鼻炎の発症に上気道感染がどのように影響を与えるのか、亢進・抑制といずれの可能性もあり、今後のより詳細な検討が必要である。一方、既存のアレルギー性鼻炎の症状には上気道感染は増悪作用を示すと考えられる。本稿でも触れたが、上気道感染は、スギ花粉飛散期に高率にみられることから、その実態についての詳細な調査はたいへん興味深く、アレルギー性鼻炎患者の管理を行っていくうえで考慮すべき重要な増悪因子と考えられる。

文献

- 1) Strachan, D. P. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **108** : 901-907, 2001.
- 2) Asano, K. et al. : *Pharmacogenetics*, **12** : 565-570,

- 2002.
- 3) De Swert, L. F. : *Eur. J. Pediatr.*, **158** : 89-94, 1999.
- 4) Okamoto, Y. : *Clin. Exp. Allergy Rev.*, **4** : 9-14, 2004.
- 5) Nicolai, T. : *Toxicology*, **181** : 317-321, 2002.
- 6) Diaz-Sanchez, D. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **104** : 1183-1188, 1999.
- 7) Nagata, H. et al. : *Hum. Genet.*, **109** : 262-266, 2001.
- 8) Strachan, D. P. : *Br. Med. J.*, **299** : 1259-1260, 1989.
- 9) Alm, J. S. et al. : *Lancet*, **353** : 1485-1488, 1999.
- 10) Infante-Rivard, C. et al. : *Am. J. Epidemiol.*, **153** : 653-658, 2001.
- 11) Horiguchi, S. et al. : *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **94** : 286-291, 2005.
- 12) Eisen, A. H. et al. : *Pediatrics*, **31** : 859, 1963.
- 13) Hall, C. B. : *J. Pediatr.*, **105** : 358-364, 1984.
- 14) Openshaw, P. J. et al. : *Int. Immunol.*, **4** : 453-500, 1992.
- 15) Boelen, A. et al. : *Vaccine*, **19** : 982-991, 2000.
- 16) Johnston, S. L. et al. : *Br. Med. J.*, **310** : 1225-1229, 1995.
- 17) Lemanske, R. F. et al. : *J. Clin. Invest.*, **83** : 1-10, 1989.
- 18) Bardin, P. G. et al. : *Clin. Exp. Allergy*, **24** : 457-464, 1994.
- 19) Avila, P. C. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **105** : 923-932, 2000.
- 20) Okamoto, Y. et al. : *Clin. Exp. Allergy*, **35** : 679-684, 2005.
- 21) 堀口茂俊・他 : 投稿中.
- 22) Bousquet, J. et al. : *J. Allergy Clin. Immunol.*, **108** (Suppl.) : s147-s334, 2001.

* * *

鼻アレルギー

Allergic rhinitis

岡本美孝

Key words : 鼻アレルギー, Th1細胞, Th2細胞, 鼻アレルギーの検査, 鼻アレルギーの診断, 鼻アレルギーの治療

1. 概要

アレルギー性鼻炎は好発時期から、通年性(perennial allergic rhinitis)と季節性(花粉症: seasonal allergic rhinitis)に大別される。他の多くの疾患と同様に、発症には遺伝要因と環境因子が関与し、特に遺伝要因の関与は大きい。最近の疫学調査からは、アレルギー性鼻炎は20%を超える高い有症率が示されている。現在も通年性アレルギー性鼻炎は微増、花粉症は漸増していると考えられる¹⁾。日本におけるアレルギー性鼻炎の特徴は、スギ花粉症の占める割合が高いことである。スギ花粉症の有症率は、スギ植生のほとんどない北海道、沖縄を除いて、最近の報告をみると、10-40%であるが調査地域、調査方法によって異なる。高校生、大学生のスギ花粉に対する感作率は50-80%にも上っている。更に当科での10年にわたる縦断的疫学調査では、40-60歳の中老年でもIgE抗体価の低下はみられず、逆に感作者の中での有症率はむしろ高くなる傾向があり、今後もスギ花粉症がますます増加することが危惧される。一方でスギ花粉症の自然寛解は中老年では10-20%、小児ではまれである^{2,3)}。

2. 病態

代表的なI型アレルギー疾患と考えられてき

たアレルギー性鼻炎も、好酸球をはじめとする種々の炎症細胞の関与が注目され、アレルギー炎症としての性格がクローズアップされているが、その根底にはT細胞分化に問題があるとされている。

ヘルパーT細胞(Th)は、どのようなサイトカインを産生するかにより、Th1細胞(IFN- γ , IL-2, IL-12などを産生)とTh2細胞(IL-4, IL-5, IL-13などを産生)とに大別される⁴⁾。通常、抗原呈示細胞から抗原刺激を受けたナイーブなヘルパーT細胞(Th0)は、バランス良くTh1/Th2細胞に分化するが、アレルギー疾患ではTh2細胞に優位に分化され、Th1細胞とTh2細胞にアンバランスが生じていると考えられている。

確かに、アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜と非アレルギー性肥厚性鼻炎患者の鼻粘膜よりそれぞれCD4T細胞を分離し、Th1細胞、Th2細胞にそれぞれ特異的に発現するケモカイン受容体CXCR3, CCR4を利用して検討を行ってみると、Th1細胞については両群間に差は認められないものの、Th2細胞は有意にアレルギー性鼻炎患者で増加がみられる(図1)。また、末梢血中には元来、Th2細胞に比較してかなりTh1細胞が多い。アレルギー性鼻炎患者でも、非アレルギー性鼻炎患者と同じようにTh1細胞が多く、非アレルギー性健康人と差は認められない^{5,6)}。しかし、これはあくまで全体のTh1細胞、Th2細胞を検

Yoshitaka Okamoto: Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

0047-1852/05/¥50/頁/JCLS

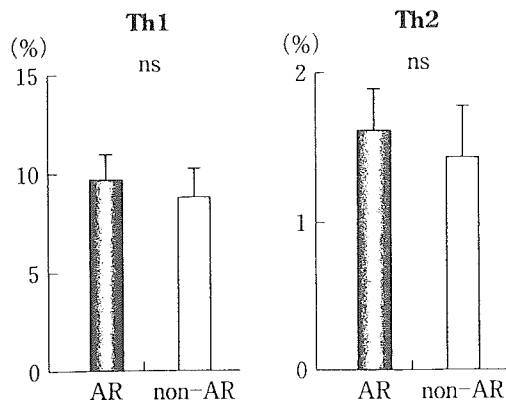


図1 末梢血中のTh1およびTh2細胞の割合⁶⁾

アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜中のCD4陽性T細胞に対するTh1細胞(CXCR3陽性)の割合は、非アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜と比較して差は認められないが、Th2細胞(CCR4陽性)の割合は高い。

AR: allergic rhinitis, non-AR: non-allergic rhinitis.

討している場合であり、抗原特異的なTh1, Th2細胞は全体のtotalのTh1, Th2細胞の0.1%以下と考えられており、スギ花粉症患者の末梢血中のスギ花粉特異的なTh1細胞, Th2細胞を患者自身の樹状細胞, あるいはペプチドを利用して検討してみると明らかにスギ花粉抗原特異的Th2細胞がTh1細胞に比較して多数認められる⁶⁾(図2)。

Th2細胞およびTh2サイトカインが優位な環境下では、スギ花粉の曝露・進入により、スギ花粉特異的Th2細胞が誘導され、鼻粘膜局所あるいは頸部リンパ節において抗原特異的Th2細胞のサポート下にスギ花粉特異的IgE抗体が産生される。IgE抗体は肥満細胞表面の高親和性Fcε受容体(FcεRI)と結合して肥満細胞を感作し、侵入して来るスギ花粉抗原と反応して、その結果肥満細胞からヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジン(PG)などが放出される。このうち、ヒスタミンは鼻粘膜知覚神経(三叉神経)終末のヒスタミン受容体(HIR)を刺激し、刺激はSP, CGRP陽性線維を介して順行性に延髄のくしゃみ中枢に伝えられ、迷走神経を介してくしゃみが引き起こされる。更に、くしゃみ中枢から分泌中枢に伝えられた刺激は、主に副交感神経から成る反射遠心路に伝えられ、副交感

神経が分布する鼻腺を刺激して鼻漏が生じる。一方、肥満細胞から放出されたペプチドロイコトリエン(pLTs: LTC₄, D₄, E₄)をはじめ、ヒスタミン, PG, PAFなどは直接鼻粘膜の血管に作用して、血管拡張、透過性亢進から容積血管のうっ血、浮腫により鼻閉を引き起こす。特に、pLTsの作用は強く、濃度換算するとヒスタミンの数十倍の強さをもつ。

他方、花粉症も含めてアレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜には好酸球をはじめ、好塩基球, T細胞など活性化を受けた多くの浸潤細胞が多数認められる。花粉症患者に、花粉の非飛散期に花粉抗原による誘発を行うと、即時相に引き続いて鼻汁中に一過性の好酸球浸潤がみられるが、誘発7-8時間以降、鼻汁中に再び好酸球, T細胞などの増加がみられ、この時期に一致して鼻閉の出現がみられるという。すなわち遅発相の存在である。花粉症も代表的I型アレルギー疾患であるが、同時に炎症反応としての性格をもつ。

このいわゆるアレルギー炎症の形成には、化学伝達物質, サイトカイン, ケモカイン, 細胞接着分子が複雑に関与する。すなわち、好酸球, 好塩基球, 肥満細胞, Th2細胞といったアレルギー炎症のplayerともいべき細胞の浸潤に、IL-4などのサイトカインによるVCAM-1をはじめとした血管内皮細胞上の接着分子の発現を介したtrapping, IL-5, IL-9, IL-13などのTh2サイトカイン, ケモカインによるtransmigration(遊走作用)が働く。特に、遊走作用にケモカインは強く関与する。好酸球, 肥満細胞, 一部Th2細胞上のCCR3を介したeotaxin, eotaxin-2, MCP-4, RANTESの作用, 肥満細胞やT細胞上のCCR2を介したMCP-1 α などの作用, Th2細胞上のCCR4を介した作用は大きい。ただ、鼻粘膜では、好酸球遊走には特にeotaxin, eotaxin-2の作用が強くRANTESの作用は弱いとされる。また、肥満細胞から放出されるPGD₂は、受容体の一つであるCRTH2を介して、好酸球, 肥満細胞, Th2細胞の遊走, 活性化, 更にはTh2サイトカイン産生の増強に作用する⁷⁾。一方で、IL-4などTh2サイトカインや肥満細胞が大量に含むTNF- α など炎症サイトカインによ

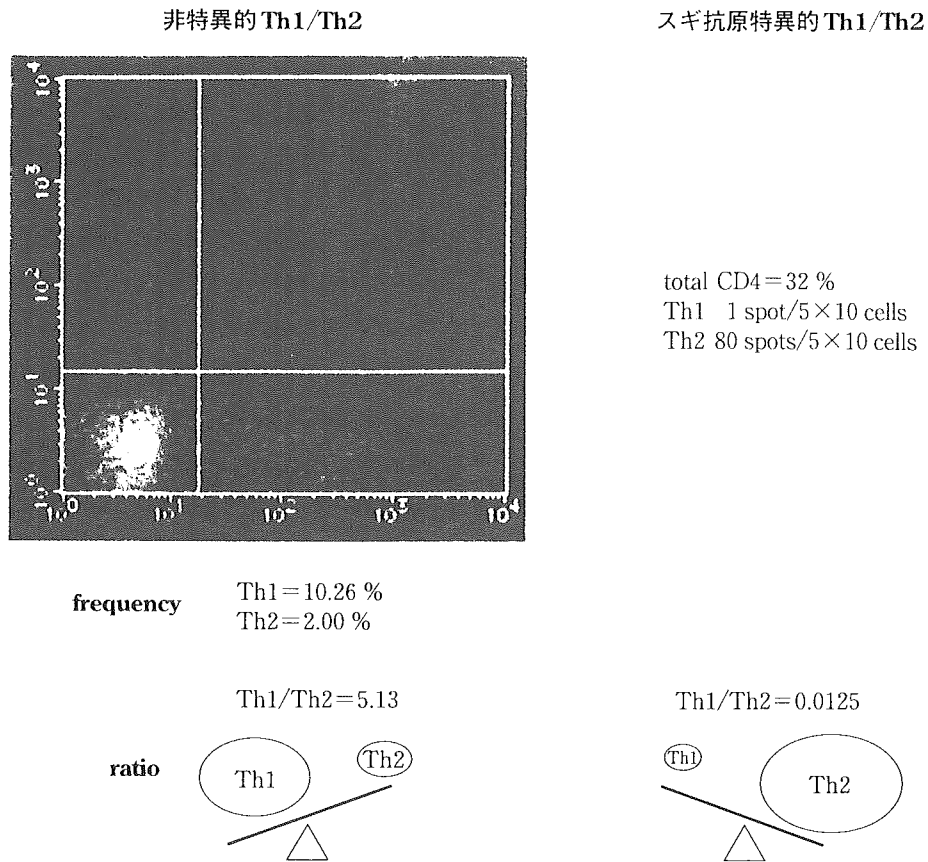


図2 末梢血 CD4 陽性 T 細胞中の Th1/Th2 細胞

スギ花粉症患者末梢血のスギ花粉特異的 Th1 細胞, Th2 細胞は Th2 細胞が圧倒的に多い。

り, 上皮細胞, 線維芽細胞, 単核球からの TARC や eotaxin など Th2 細胞, 好酸球などアレルギー炎症に重要な細胞の遊走に作用するケモカインの産生が増強される。

このように, アレルギー性鼻炎患者で認められる Th2 細胞が優位な環境は, アレルゲンに対する特異的 IgE 抗体の産生, 肥満細胞, 好酸球の遊走, 活性化, 脱顆粒といった I 型アレルギー反応の誘導から, 複雑にアレルギー性炎症の形成に作用していくものと考えられる。

3. 検査と診断

問診, 鼻鏡検査, 鼻汁好酸球検査から, 過敏性の有無, アレルギーの有無を判断する。問診では症状とその程度以外に, 好発期, 合併症, 既往歴, 家族歴も重要である。典型的なアレルギー性鼻炎患者では, 蒼白に浮腫状に腫脹した鼻粘膜と水様性分泌液が鼻鏡で観察される。し

かし, 鼻粘膜の発赤を示す症状も少なくない。ハンセル染色にて容易に好酸球の浸潤の有無が認められる。アレルギーが強く疑われれば, 皮膚テスト(安価, 感度良, 痛み有, 結果は即時に), 血清特異 IgE 抗体定量(高価, 敏感, 痛み弱い, 結果得るまで数日), 更に誘発テストにより診断・治療方針の決定に進む。誘発テストでは, 両側下鼻甲介前端に抗原ディスクを置き, 5 分間に生じるくしゃみの回数, 鼻汁量, 粘膜腫脹度から判定する。非特異的反応に注意しなければならない。

鼻のかゆみ, くしゃみ, 水様性鼻漏, 鼻閉といった鼻炎症状をもち, 鼻汁好酸球検査, 皮膚テスト(または血清 IgE 抗体陽性), 誘発テストのうち 2 つ以上陽性ならばアレルギー性鼻炎と確診する。一方, このうち 1 つのみ陽性であっても典型症状を有し, アレルギー検査が中等度以上陽性ならアレルギー性鼻炎と診断して可能

である。鑑別として、非アレルギー性非感染性の鼻粘膜過敏症として、血管運動性鼻炎、好酸球過多性鼻炎が重要である。前者は、症状はありながらも鼻汁好酸球陰性、皮膚テスト・血清IgE抗体陰性であり、後者は鼻汁好酸球検査は陽性であるが、皮膚テスト・血清IgE抗体は陰性である。また、感染性鼻炎として、急性鼻炎、いわゆるかぜとの鑑別も重要である。かぜでは、鼻汁中に好中球や剥落上皮細胞が主体であること、咽頭熱や発熱、関節痛などの全身症状をもつ頻度が高いこと、多くはウイルス感染だが、2次感染を生ずると粘性、膿性に鼻汁が変化することが特徴であるが、アレルギー性鼻炎との鑑別は必ずしも容易でないときもある。

4. 治療

治療の原則は、患者に機能障害をもたらさずにいかに症状を良くコントロールするかであり、以下の点が重要である。

- (1) 抗原の回避、ならびに増悪因子の回避
- (2) 適切な薬物治療
- (3) 免疫療法の選択と適応の判断
- (4) 手術治療の選択と適応の判断
- (5) 患者の指導、その長期フォローアップ

a. 抗原回避

アレルギー疾患である以上、抗原回避は治療の第一歩であり基本となる。ただ、例えば、マスクの効果についても、完全に鼻への侵入を妨げるものではなく、実際の効用については更に具体的な臨床評価が必要である。

b. 薬物治療

現在、アレルギー性鼻炎の治療には表1に示すようなカテゴリーの薬剤が用いられている。最近では、第2世代後期、更には次世代抗ヒスタミン薬とも分類されるようなヒスタミン受容体(H1)拮抗薬が登場あるいは開発・治験が進行している。第2世代の抗ヒスタミン薬は中枢鎮静作用が少ないことが特徴であるが、次世代抗ヒスタミン薬の多くは、第2世代ヒスタミン薬の構造を変化させ、代謝活性型あるいは isomer としたものでフェキソフェナジンやデスロラタジンを代表とし、鎮静作用はプラセボと同程度で

表1 通年性アレルギー性鼻炎の治療¹⁾

病型	重症度		
	軽症	中等症	重症
	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型	くしゃみ・鼻漏型 鼻閉型
治療	① 第2世代抗ヒスタミン薬 ② 遊離抑制薬 ①, ②いずれか1つ	① 第2世代抗ヒスタミン薬 ② 遊離抑制薬 ③ 局所ステロイド薬 ①, ②, ③のいずれか1つ 必要に応じて①または②に③を併用する	局所ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬 局所ステロイド薬 + LTs拮抗薬またはTXA2拮抗薬 必要に応じて点鼻用血管収縮薬を 治療開始時の5-7日間に限って用いる
		鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術 特異的免疫療法 抗原除去・回避	

症状が改善してもすぐには投薬を中止せず、数カ月の安定を確かめて、ステップダウニングしていく。

あり、かつ心臓に対する副作用もみられていない。

実際の薬物投与にあたっては、重症度に応じてその step down を図ることに主眼が置かれている(表 1)。中等症以上の症例には前述した即時相と炎症反応の抑制と 2 つを目的とした治療が行われ、即時相の抑制には効果性の高い抗ヒスタミン薬の内服あるいは点鼻薬、炎症反応の抑制には点鼻用ステロイド剤、あるいは化学伝達物質遊離抑制薬(肥満細胞安定薬)が用いられることが多い。ただ、抗ヒスタミン薬は H1 受容体拮抗作用が中心であるが、新しい抗ヒスタミン薬は抗炎症作用を併せ持つことが、*in vitro* の検討や動物実験で示されている。好酸球浸潤・増多抑制、IL-1、IL-6 など炎症サイトカイン産生抑制、ICAM-1 などの接着分子や HLA 抗原発現抑制、ロイコトリエン遊離抑制、タキニン遊離抑制など、その内容も非常に豊富であるが、他方で、実際の臨床投与量で、また実際のアレルギー性鼻炎患者に対する薬効の中で、どの程度このような抗ヒスタミン薬の炎症作用が働いているのかはほとんど明らかになっていない。

その他の化学伝達物質拮抗薬として、抗ロイコトリエン(LT)薬、抗トロンボキサン(TX)薬が登場した。抗 LT 薬は LT 受容体 1 に対する拮抗作用をもち、鼻閉に対する高い効果が臨床検討でも認められているが、くしゃみ、鼻漏に対する抑制作用もみられ、その機序として好酸球浸潤抑制などを介した鼻粘膜過敏性改善といった抗炎症作用が示唆されている。また、抗 TX 薬も鼻閉に対して高い効果が示されているが、くしゃみ、鼻漏に対する効果も併せ持ち、その抗炎症作用が検討されている。ラマトロバンは、前述した PGD₂ と CRTH2 の阻害作用をもつことが示されている。

c. 免疫療法(減感作療法)

アレルギー性鼻炎に対する免疫療法は、1911 年 Noon らの報告以来長い歴史をもつ。皮内投与として行われてきたが、近年、欧米では多くの二重盲検比較試験が行われ、その有効性が評価されている。国内では、スギ花粉抗原の標準化が行われ、より安定した高い効果の発現が期

待されている。また、頻度は少ないとされながらもアナフィラキシー反応などの副作用発現の危険、臨床効果発現まで時間もかかり、患者負担の評価、QOL の評価も十分には行われていない。しかし、重症例、薬物使用の減少・回避を希望する患者で十分な同意が得られた場合には積極的な適応を考えるべきである。

d. 手術療法

根本的治療ではなく、疾患の性格上 first choice にはならないが、保存的治療に対して効果が乏しい、あるいは鼻中隔彎曲など元来鼻の構造異常が認められる症例に対しては、むしろ積極的に施行を検討すべきである。外来手術が可能なレーザー手術治療は広く行われているが、効果の持続、再発の時期、程度に関して十分解明されていない。

5. 現在臨床検討中の新しい治療法

a. 抗 IgE 療法

I 型アレルギー疾患であるアレルギー性鼻炎は、当然 IgE に大きく依存するが、IgE $\epsilon\epsilon$ 受容体(R)1 結合を阻害することで、その制御を目的としたものである。既にヒト化抗 IgE 抗体(rhu Mab-E25)を用いた臨床試験は、欧米で修了し、一定の評価を得ており、国内でもスギ花粉症の時期に臨床試験が行われ解析が進んでおり、新しいカテゴリーの治療法として注目されている。この抗 IgE 抗体は、血清中の IgE や B 細胞表面に結合している IgE とは結合するが、Fc ϵ R1 あるいは Fc ϵ R2 と結合している IgE には結合しないため、I 型反応を引き起こすことはないと考えられるこれまでの検討から、血清中 IgE を著明に減少させること、抗原特異的 IgE 産生を抑制すること、T 細胞から Th2 サイトカインの産生を抑制すること、好酸球浸潤を抑制することが作用機序として示されている。

b. 減感作療法

経口投与、舌下投与、経鼻投与といった自宅で投与可能で、副作用の軽減も期待される投与方法が検討されている。

c. ペプチドワクチン

T 細胞によって認識される抗原ペプチド、す

なわちT細胞エピトープを用いて抗原特異的なT細胞のトレランスの誘導を図るもので、抗原ペプチドそのもの、あるいは一部アミノ酸を変換した修飾ペプチドを用いる。B細胞には結合しないため、通常の抗原を用いた減感作療法のような副作用が生じない。多量のペプチド抗原の投与が可能で、早期に臨床症状の改善が期待される。既にハチアレルギーやBermuda花粉症などで臨床の有効性が報告されている。スギ花粉症でも、スギ花粉抗原の主要なT細胞エピトープが解析され、Cry j-1の3カ所、Cry j-2の4カ所の7つのエピトープに対するスギ花粉症患者のリンパ球混合試験での反応性は、16-68%と高く、更にこれら7つのT細胞エピトープをリジンで結合したハイブリッド・ペプチドを用いると、スギ花粉症患者の92%に反応が認められている。本ペプチドを用いた臨床試験が進んでいる。

d. DNA ワクチン

微生物由来DNAには、ホ乳類には存在しないメチル化されていないAACGTTなどのCpGの配列があり、Th1型免疫反応の誘導能があり、NK細胞、樹状細胞、T細胞を活性化し、IFNやIL-12の産生を促進する。このようなTh1型T細胞反応を誘導するアジュバントとしてアレルゲンと投与したり、あるいはDNAワクチンとして、抗原遺伝子を組み込んだプラスミドDNAを生体に投与し、生体内に抗原蛋白質を発現させることで、抗原特異的免疫反応を長時間継続的に誘導するものである。ただし、自己免疫疾患発症の危険などの指摘もある。

e. BCG ワクチン

BCGを用いてTh2サイトカイン産生にシフトした患者の是正を図ろうとするもので⁸⁾、スギ花粉症に対する臨床検討が進んでいる。

■ 文 献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会: 鼻アレルギー診療ガイドライン, ライフ・サイエンス社, 2002.
- 2) Okawa T, et al: Analysis of natural history of Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 131: 39-45, 2003.
- 3) Okamoto Y, et al: Allergic rhinitis in children: environmental factors. *Clin Exp Allergy reviews* 4: 9-14, 2004.
- 4) Mosmann TR, et al: Two types of murine helper T cell clone. *J Immunol* 136: 2348-2357, 1986.
- 5) Horiguchi S, et al: Expression of membrane-bound CD23 in nasal B cells from patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (in press)
- 6) 堀口茂俊, 岡本美孝: 鼻アレルギー患者鼻粘膜局所の炎症細胞の動態. *アレルギー科* 15: 162-168, 2003.
- 7) Hirai H, et al: Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med* 193: 255-261, 2001.
- 8) Cavallo GP, et al: Decrease of specific and total IgE levels in allergic patients after BCG vaccination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 1058-1060, 2002.

花粉症

Management and treatment of pollinosis in clinic

大久保公裕 後藤 穰

Key words : スギ花粉症, 抗原回避, 薬物療法, 抗原特異的免疫療法, 手術療法

はじめに

花粉症はI型アレルギーの典型的な疾患であり、現在では厚生労働省の定める生活習慣病としての慢性疾患でもある。治癒が難しい代わりに、重症化してもQOLの低下を生じるのみで死亡原因となり得ない疾患がこの生活習慣病である。単純に花粉によるアレルギー性鼻炎の症状のほかに花粉によるアレルギー性結膜炎、皮膚のアレルギー症状が出現する。花粉症は増加傾向をたどっており、現在国民の約20%が罹患していると考えられている¹⁾。

最新の臨床のエビデンスは鼻アレルギー診療ガイドライン第4版(2002年度版)に記載されている²⁾。このガイドラインの特徴はEBM(evidence based medicine)に偏らず、実地医療を優先していることである。海外のガイドラインと考えられているWHOのワークショップレポートであるARIA(Allergic Rhinitis Impact on Asthma)がEBM中心であることと異なる³⁾。しかし、参考資料として重要なEBMは日本のガイドラインにも巻末に厚生労働省の科学研究でまとめられたものが添付されている。

1. 概念・定義

海外では花粉症の多くは家庭医、次にアレルギー専門医がみることが多く、ガイドラインの

定義もまず、‘鼻炎’から定義されている。ARIAにおけるアレルギー性鼻炎はその一部であり、花粉症が中心である。一方、日本のガイドラインではアレルギー性鼻炎の定義から定められ、‘I型アレルギー疾患で、発作反復性のくしゃみ、水性鼻汁、鼻閉を3主調とする’⁴⁾と書かれている⁵⁾。

花粉症ではアレルギー素因をもつ人が、アレルギー反応の原因となる花粉アレルゲンを吸い込み、体内で免疫反応によりアレルゲンに対する特異的IgE抗体が作られ、鼻粘膜の表面にあるマスト細胞にFcε受容体を介して結合する。再び同じアレルゲンが侵入すると、マスト細胞上で抗原抗体反応が生じ、マスト細胞からヒスタミンやロイコトリエンなどの化学伝達物質が放出され、発症する。結膜症状も同様であり、皮膚ではこれに擦過が関与する。

2. 診断

花粉症のための検査には大きく分けると2種類ある。

①アレルギー性鼻炎があることの証明のための検査と、②原因抗原が何であるか判断するための検査である。①の検査は血液好酸球数、鼻汁好酸球数、血清総IgE検査であり、②の検査は皮内テスト、プリックテスト、スクラッチテストなどの皮膚テスト、血清特異的IgE検査、抗原誘発テストである。検査を越えたところに

Kimihiko Okubo, Minoru Gotoh: Department of Otolaryngology, Nippon Medical School 日本医科大学 耳鼻咽喉科

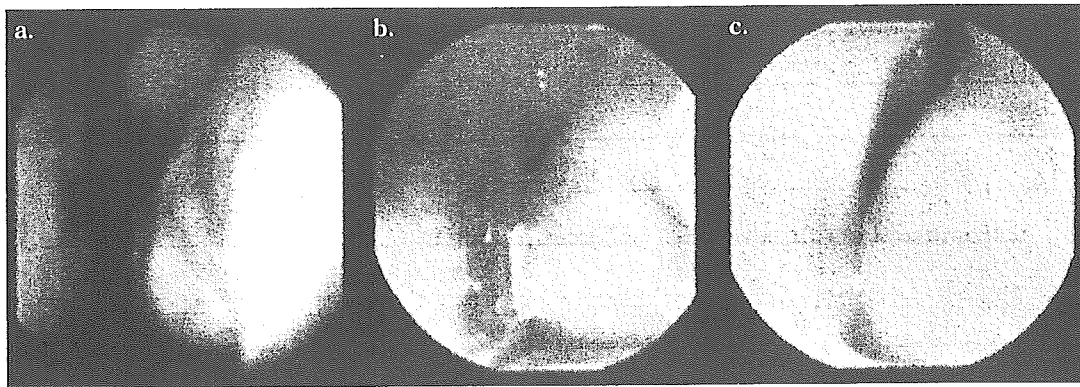


図1 鼻鏡検査所見(左鼻腔)

a: 正常, b: 花粉症, c: 通年性アレルギー性鼻炎.

問診があり、最も重要なものである。花粉症の症状は多様であり、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、目のかゆみ、目の周りや結膜の発赤、流涙、襟足や顔面の赤み、かゆみ、腫れなどの皮膚症状、頭痛、倦怠感などの全身症状などが生じる。特に鼻や目の症状は必発で、問診表などを用いて診断の資料とする²⁾。

鼻鏡検査では下鼻甲介粘膜はアレルギー性鼻炎のうち約80%は蒼白(図1-c)で、スギ花粉症の季節中では発赤していることも多い(図1-b)。正常は図1-aのように総鼻道が開放されている。

a. 必要な検査

1) 鼻汁中好酸球

好酸球はアレルギー反応の中での遊走細胞として重要である。この細胞の顆粒蛋白が気道上皮細胞に影響を与え、アレルギー反応を増悪させる。一般的に花粉症患者のシーズン中ではほぼ100%が鼻汁中好酸球陽性となる。

2) 皮膚テスト

皮膚テストの種類には皮内テスト、プリックテスト、スクラッチテストがあるが感度は皮内テストが最も高く、検者による陽性率の差も少ない(図2)。プリックテスト、スクラッチテストは皮内テストより簡便であるが、施行者により陽性率の差が認められる。皮膚の清拭ではアルコールは避け、ヒビテン[®]綿で消毒するとよい。

3) 抗原特異的IgE検査

抗原を吸着させたペーパーディスクや可溶性ポリマーなどに血清を反応させ、血清中の抗原特異的IgEを検出するものである。CAP-RAST、

SIST, AlaSTAT, FAST, Lumiward(LMD), MAST, Quidelなど多くの測定検査法がある。後の2つは同時多項目測定法であり、スクリーニングとして用いる。はじめの5つは保険では13項目まで測定可能であるが、1項目150点と高価である。また以前のRAST法より抗原の精製などにより精度が高くなっているため、皮膚テストに代わり抗原診断の主流となっている。問診などにより疑われる抗原を数種類行うべきである。

4) 鼻抗原誘発テスト

鼻粘膜でのアレルギー反応を実際にみる検査である。抗原を直接使用する部分は皮膚テストと似ているが、アレルギーの症状が出現する鼻粘膜での反応をみることでアレルギー性鼻炎における診断的価値は高い(図3)。陽性度は市販されている抗原ディスクのハウスダストで約60%、ブタクサ約40%である。花粉症の場合、季節中では非季節時と比較し陽性率が増加する。日本では奥田が鼻抗原誘発テストをペーパーディスク法で標準化した。これは耳鼻咽喉科医でなければ施行できないが、一定量を鼻粘膜に吸収させる方法として、海外での抗原誘発の液体、粉末での問題点を改良したものである。

b. 実際の診断

診断基準としては鼻アレルギー診療ガイドラインにあるように現在では鼻汁中好酸球、皮膚反応テスト(または血清特異的IgE)、鼻誘発テストのいずれか2項目以上陽性であることがアレルギー性鼻炎の確定診断に必要である。しか

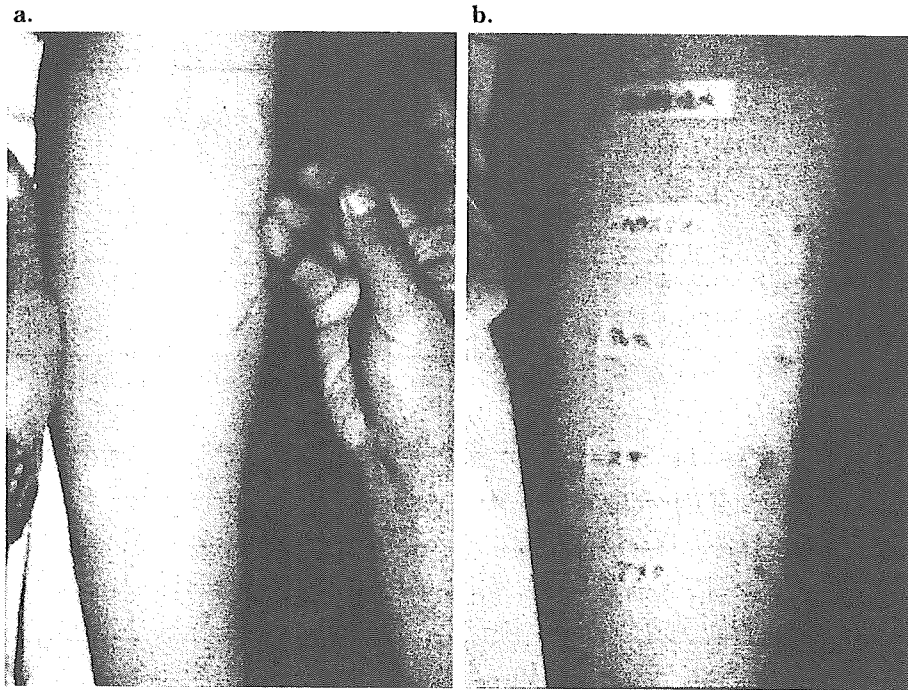


図2 皮内テスト

- a: 実際の手技,
 b: 15分間の反応後. 上から生理食塩水, ハウスダスト,
 アルラルナリア, スギ, ブタクサ.

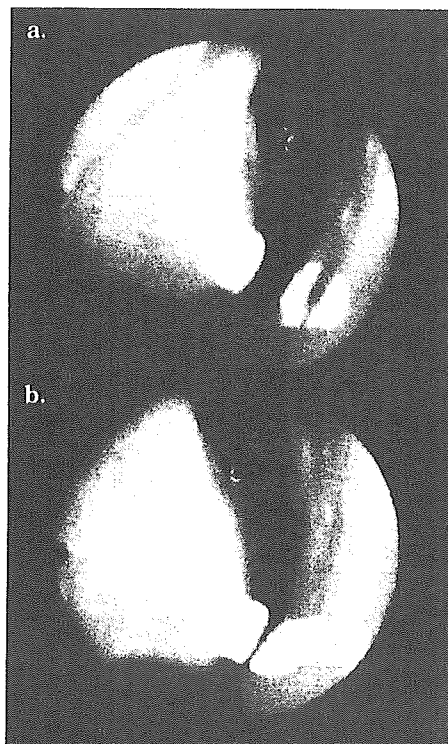


図3 鼻抗原誘発テスト(右鼻腔)
 a: 鼻粘膜抗原誘発直後の右鼻粘膜,
 b: 誘発5分後の右鼻粘膜.

し、花粉症は鼻のみのアレルギーではないので問診を中心に目や皮膚の症状を総合的に判断し診断する。鼻の症状からの鑑別診断には感染性鼻炎(風邪)、血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎、肥厚性鼻炎(特に血管収縮薬などによる薬剤性鼻炎)、アスピリン過敏症などを考えることが重要である。

数年続く花粉飛散季節中の花粉症様の症状と血清特異的IgEの陽性、季節中の鼻汁好酸球陽性を確認できれば、花粉症の確定診断は可能である。一度に検査を行う必要はなく、季節前は問診と血清特異的IgE検査を、季節中は鼻汁好酸球検査など分けて施行すると診療時間的にも患者への説明も適切に行える。

3. 管理・治療方針

治療はできるだけ花粉症患者の訴えを聞き、症状に見合った治療方法を選択する。花粉症治療の基本は患者指導にもある。十分なインフォームドコンセントを行い、どのような治療法でもできるかぎり持続させ、それでも症状がつか

いようであれば再受診し、更に患者と one step 上の治療法を選択して行く(表 1: 今野ら, 未発表). 勝手に薬剤の服用を止めたり, 飲む錠数を増やしたりすることにより QOL は悪化する. 現在調査されている花粉症患者の QOL は想像しているより決して良くない³⁾. これは花粉症の時期に患者が多くなり, 十分なインフォームドコンセントの下に治療が行えていないことも原因の一つと考える. 以下にそれぞれの治療法を述べる.

a. 生活指導

スギ花粉症では花粉の回避(①花粉情報に気をつける, ②飛散の多い日は外出を控える. 窓, 戸を閉めておく, ③マスク, 眼鏡を使う, ④外出から帰宅したら洗眼, うがいをし, 鼻をかむ)に気をつけるよう指示する. スギ花粉以外には花粉情報などは少ないが草本花粉の場合には年度ごとの変動が少なく, 症状発症の場所が局所的であることに注意する.

b. 抗原特異的免疫療法

花粉症を含む鼻アレルギーを治癒と呼べる状態にするにはこの治療方法しかないと考えられる. 減感作療法は体内への抗原の注入により, 局所あるいは全身の免疫性を高めて, 抗体産生を亢進させ局所での抗原反応性を低下させようとするものである. 広く用いられている皮下投与法ではスギ花粉症に対し約 80% の有効率を示している⁴⁾.

c. 薬物療法

花粉症の治療も通年性アレルギー性鼻炎の治療と同様に病型や重症度別の薬物治療が必要である. 以下にその病型と薬剤の使用方法を述べる.

1) くしゃみ・鼻汁型

鼻粘膜中のメディエーターとしてヒスタミン優位の病態である. このためその治療は抗ヒスタミン薬かケミカルメディエーター遊離抑制薬を主体とする. 重症の場合は経口薬ではなかなか鼻汁をコントロールできないことがある. 鼻汁増加のメカニズムから考えて局所抗コリン薬の使用は理にかなっている.

表 1 南東北病院耳鼻咽喉科今野昭義先生作成の花粉症の治療法の選択

重症度 病型	初期療法	軽 症		中 等 症		重症・最重症	
		くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型
治 療	①遊離抑制薬 ②第2世代 H ₁ 拮抗薬 ③LTs拮抗薬または TXA ₂ 拮抗薬	①第2世代 H ₁ 拮抗薬 ②鼻噴霧用ステロイド薬 ③点眼用 H ₁ 拮抗薬または遊離抑制薬	①第2世代 H ₁ 拮抗薬 ②鼻噴霧用ステロイド薬 ③点眼用 H ₁ 拮抗薬または遊離抑制薬	LTs拮抗薬または TXA ₂ 拮抗薬 ④鼻噴霧用ステロイド薬	第2世代 H ₁ 拮抗薬 ⑤鼻噴霧用ステロイド薬 ⑥点眼用 H ₁ 拮抗薬, 遊離抑制薬またはステロイド薬	点鼻用血管収縮薬 ⑦鼻噴霧用ステロイド薬 ⑧(H ₁ 拮抗薬) ⑨LTs拮抗薬または TXA ₂ 拮抗薬 ⑩点眼用 H ₁ 拮抗薬, 遊離抑制薬 またはステロイド薬	鼻閉が特に強い症例ではプレドニン内服 4-7 日間で治療開始することもある
鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術 特異的免疫療法 抗原除去・回避							

a) 軽 症

第2世代抗ヒスタミン薬の頓用を行う。

b) 中等症

第2世代抗ヒスタミン薬あるいはケミカルメデイエーター遊離抑制薬を中心とする。

c) 重症

第2世代抗ヒスタミン薬あるいはケミカルメデイエーター遊離抑制薬に加え、局所用薬(抗コリン薬あるいはステロイド薬)を用いる。

2) 鼻閉型

鼻閉を生じる鼻粘膜は血管拡張を起こしているか、あるいは血管透過性が亢進している。血管拡張が優位な場合、鼻粘膜は発赤し、血管透過性亢進が優位な場合、鼻粘膜は浮腫となり、蒼白腫脹する。これらの病態は鼻粘膜中ではヒスタミンよりもロイコトリエンやトロンボキサン_{A₂}の関与の方が高いとされている。実際に鼻閉の症状に対し、抗ヒスタミン薬があまり効果を示さないことは临床上よく経験される。

a) 軽 症

無治療か局所血管収縮薬の頓用(回数は制限)などを行う。

b) 中等症

ケミカルメデイエーター遊離抑制薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン_{A₂}受容体拮抗薬(あるいは第2世代抗ヒスタミン薬)、局所ステロイド薬のどれかを選択する。あるいは経口薬と局所ステロイド薬を併用する。

c) 重症

ケミカルメデイエーター遊離抑制薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン_{A₂}受容体拮抗薬(あるいは第2世代抗ヒスタミン薬)のどれかに加え局所ステロイド薬を併用する。更に局所血管収縮薬の頓用を行う。またこれで効果がない場合は手術的治療法(各種粘膜凝固法あるいは下鼻甲介粘膜切除術)を選択する。

3) 充全型

鼻粘膜では肥満細胞や好酸球からあらゆるメデイエーターが放出され、鼻粘膜に対して著しい炎症状態を惹起していると考えられる。それぞれが病態に密接にかかわっているため、くしゃみ、鼻汁、鼻閉のアレルギーの3大症状が出

現する。最も重い症状を重点的に治療すべく、問診でターゲットとする症状を見つけるべきである。アレルギー反応のより中枢を抑制するといわれるTh2サイトカイン阻害薬などを使用することもある。

a) 軽 症

第2世代抗ヒスタミン薬あるいはケミカルメデイエーター遊離抑制薬を中心とする。

b) 中等症

第2世代抗ヒスタミン薬、ケミカルメデイエーター遊離抑制薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン_{A₂}受容体拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬、局所ステロイド薬のどれかを主要な症状に応じて選択し、経口薬の場合、必要であれば局所用薬との併用を行う。

c) 重症

第2世代抗ヒスタミン薬、ケミカルメデイエーター遊離抑制薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン_{A₂}受容体拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬を主要な症状に応じて選択し、局所ステロイド薬との併用を行うが、後者4者の場合、第1世代抗ヒスタミン薬(マレイン酸クロルフェニラミン、メキタジンなど)を併用させると効果的である。局所血管収縮薬の頓用はやむを得ない。

重症な花粉症の場合は花粉飛散の最盛期(東京では3月第2週目、4月第1週目)に経口ステロイド薬を1-2週間を目安として使用し、症状を緩和させる。全身的なステロイドの使用に関してはまだまだ議論の多いところであるが、それが必要な重症の患者がいることも確かである。鼻アレルギーに対する研鑽を積んだ医師がその治療が適応となる患者に対し、十分なインフォームドコンセントの下に行わなければならない。

花粉症では患者の病型を問わず、花粉飛散開始(予測された)2週間前より経口薬(第2世代抗ヒスタミン薬、ケミカルメデイエーター遊離抑制薬)の投与を行うと季節初期の症状がよく抑えられることが二重盲検による試験で確認されている⁴⁾。この事実により抗アレルギー薬の花粉症に対する初期治療(季節前投与法、予防投与法)が確立された。本州ではスギの花粉飛散予想

がおおよそ正確で、いつから飛び始めるのか予想しやすい特徴をもっていることもこの治療法を生んだ要因の一つと考えられる。花粉飛散初期、中期までは初期治療を行った症例が行わなかった症例より重症度スコアが少ない。しかし、多くの薬剤では花粉飛散後期では初期治療を行った症例も行わなかった症例も重症度スコアに差がなくなっていた。近年開発された新しい Th2 サイトカイン阻害薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン A₂ 受容体拮抗薬については、花粉症の初期治療のエビデンス(二重盲

検比較試験)は現在まで報告がない。

4. 経過・予後

花粉症の自然治癒はごくわずかであることが報告されている。治癒の可能性があるのは抗原特異的免疫(減感作)療法のみであり、他の対症療法では毎年治療が必要となる。またこの症状は飛散花粉の量により増減する。花粉飛散予想は確実ではないため、毎年治療予定を立て実行すると症状の増悪は少ない。

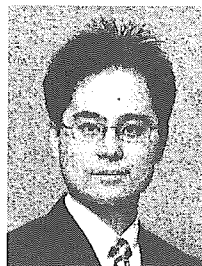
■ 文 献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—，2002年版(改訂第4版)，ライフ・サイエンス，2004。
- 2) Bousquet J, et al: Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA workshop report. *J Allergy Clin Immunol* **108**(5): S147-S334, 2001.
- 3) 今野昭義ほか：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—。新薬と臨床 **38**(2): 139-146, 2000。
- 4) 大久保公裕ほか：スギ花粉症の免疫療法。Prog Med **17**(11): 3094-3100, 1997。

3 T細胞から

千葉大学大学院医学研究院
耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教室

ほりぐち しげとし
堀口 茂俊



堀口 茂俊
1998年国立国際医療センター耳鼻咽喉科 厚生労働技官, 2001年 山梨大学 医学部 耳鼻咽喉科 助手, 2003年 千葉大学医学部耳鼻咽喉科 助手。

Key words : Th1・Th2, Allergic rhinitis

Abstract

鼻アレルギーの高い罹病率は大きな問題となっている。鼻アレルギーの感作成立の根底にはアレルゲンを認識するTh1/Th2のDysregulationがあるとされるが、実際の鼻アレルギーにおける細胞レベルの抗原特異的Th1/Th2の分布や、一旦成立したアレルゲン特異的Th2メモリー細胞がどの様に維持されていくのかはよく分かっていない。我々の取り組みではスギアレルギー患者においてスギ抗原ペプチド特異的Thバランスは大きくTh2に傾いていること、各種メモリーのクローンサイズは年間で自然変動し、一定ではないことが示された。免疫介入によるクローンシフトの可能性を示唆した。

はじめに

マウスヘルパーT細胞(Th細胞)は産生するサイトカインパターンによってγインターフェロン(IFN-γ)やインターロイキン2(IL-

2)を産生するTh1とIL-4, IL-13あるいはIL-5を産生するTh2の2種類に分類され、さらにそれらTh細胞が産生するサイトカインが互いに競合し、その場のもう一方のTh細胞集団を効果的に排除することがMosmannらによって報告されて以来、Th1/Th2バランス理論は様々な疾患の病態の解明に大きな寄与をしてきた¹⁾。もちろん、ヒトではTh1/Th2が明確に分かれるわけではないし、当初Th2サイトカインに分類されていたIL-10なども近年ではTh2サイトカインの範疇には入れない等、若干の変遷はあるが、おおむねこのパラダイムに従うことがわかっている。そのなかで鼻アレルギーはTh2サイトカイン優位な炎症とされ、その根底にはTh1/Th2細胞のDysregulationが存在すると考えられている。このTh1/Th2バランスの偏位によって鼻アレルギーを初めとするアレルギー疾患の病態形成の基本骨格について明快な説明がなされるようになった。典型的アトピックアレルギーである鼻アレルギーにおいてこのT細胞の役割のどこまでが明らかとなってきたかを解説したい。