

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岡本 美孝

平成19（2007）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	----- 3
II. 分担研究報告	
1. 2006 年度疫学調査およびプロバイオティクス摂取のアレルギー性鼻炎に及ぼす影響についての検討	
岡本 美孝	----- 9
2. 小児アレルギー性鼻炎に関連する因子についての研究	
河野 陽一	----- 13
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	----- 16
4. 小児アレルギー性鼻炎疫学調査及び全血法による舌下免疫療法の評価	
石川 和夫	----- 20
5. 小児アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法（減感作療法）の安全性と有効性、さらに作用機序についての検討	
堀口 茂俊	----- 23
6. 小児アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の効果とプロバイオティクスの臨床試験	
大久保 公裕	----- 27
7. ハウスダスト短期舌下免疫療法による抗原特異的メモリーT細胞の変動に関する研究	
増山 敬祐	----- 31
8. メモリーTh2細胞研究	
中山 俊憲	----- 33
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 35
IV. 研究成果の刊行物・別冊	----- 37

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、新たな免疫治療の投与方法として期待される舌下免疫療法の安全性、有効性、さらに作用機序について、代表的なプロバイオティクスで高い安全性が期待される乳酸菌のアレルギー性鼻炎に対する有効性、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。アレルギー性鼻炎の疫学調査、アレルギー性鼻炎患者の長期予後調査、小児喘息、アトピー性皮膚炎患児の継続的な診察、舌下免疫療法の二重盲検試験、乳酸菌 KW 株を用いた二重盲検試験から以下の結果が得られた。

- (1) 小児アレルギー性鼻炎において十分な量の抗原を回避することは症状の改善、抗体価の低下のみならず、他のアトピー素因を有する児童のアレルギー性鼻炎の発症の阻止が期待される。
- (2) 小児においてもアレルギー性鼻炎は喘息発症の危険因子と考えられ、鼻炎への早期治療介入は喘息発症の予防につながる可能性が期待される。
- (3) スギ花粉エキス、ハウスダストエキスといった日本特有の抗原エキスを用いた舌下免疫療法は、小児でも安全性が高く、現在進行中の小児での二重盲検試験での有効性の証明が期待される。
- (4) スギ花粉舌下免疫療法のバイオマーカーとして、初めて Cry j 特異的 IgG4 抗体価の上昇、Cry j 特異的 Th2 細胞クローンサイズの花粉曝露による増加抑制が示された。
- (5) 乳酸菌粉末摂取のアレルギー性鼻炎に対する有効性が期待され、今後より大規模な多施設での臨床試験の意義が確認された。

分担研究者

分担研究者		研究協力者	
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	下条 直樹	千葉大学大学院医学研究院 小児病態学講師
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	安枝 浩	国立病院機構相模原病院 臨床研究センター室長
中山 俊憲	千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学教授	本田 耕平	秋田大学医学部感覚器学講座 耳鼻咽喉科講師
花澤 豊行	千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学助教授	後藤 譲	日本医科大学千葉北総病院 耳鼻咽喉科講師
堀口 茂俊	千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学講師	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
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	茶藪 英明	千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科助手

仲野 敦子	千葉県こども病院 耳鼻咽喉科科長
伊藤 永子	秋田大学医学部感覚器学講座 耳鼻咽喉科助手
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
仲野 公一	千葉市立青葉病院 耳鼻咽喉科部長
小澤 仁	小澤耳鼻咽喉科クリニック院長
山越 隆行	うたせ耳鼻咽喉科アレルギー科院長
工藤 典代	千葉県立衛生短期大学教授
星岡 明	千葉県こども病院アレルギー科科長
山本 陸三朗	千葉大学医学薬学府大学院生
國井 直樹	千葉大学医学薬学府大学院生

A. 研究目的

これまでの研究から小児アレルギー性鼻炎、なかでもスギ花粉に対する感作、発症の増加が著しいこと、小児期に発症したアレルギー性鼻炎はその多くが改善がないまま、あるいは逆に悪化して成人に移行してしまうことが明らかになり、小児アレルギー性鼻炎に対しては単に対症療法による症状の一時的なコントロールをはかるのみでなく、成人への移行阻止を目指すことが必要である。本年度の研究では、小児アレルギー性鼻炎の治療に重点を置いた。

- ・ スギ抗原曝露回避の意義、さらにアトピー素因を持つ小児のアレルギー性鼻炎の経過・背景、他の小児アレルギー疾患、特に喘息発症との関連について検討することで小児アレルギー性鼻炎の secondary あるいは early intervention の意義を明らかにすること
- ・ 小児アレルギー性鼻炎の治療として現在最も期待されている舌下減感作療法(免疫療法)の安全性、有効性、その作用機序ならびにバイオマーカーを明らかにすること
- ・ 食品としての高い安全性から小児で期待されるプロバイオティクスについてその有効性、作用機序を明らかにすること

を目的とした。

B. 研究方法

(1) 2006年のスギ・ヒノキ花粉飛散終了後の6月に昨年引き続いて千葉県南房総市旧丸山町の小学校、中学校の児童を対象に血中抗体検査、アンケート調査を行い、抗原感作率、発症率を検討した。同様の検討を秋

田県のスギ花粉が著しく少ない沿岸部及び比較的多い山間部の中学生を対象に行った。小児との比較として千葉県の同じ地域の主に中・高年を対象とした住民のアレルギー性鼻炎の検診を昨年に引き続いて行った。

- (2) 千葉市3歳児検診においてISAAC質問票を用いて3歳児のアレルギー性鼻炎の有症率の調査を保護者に依頼して行った。
- (3) 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、食物アレルギーで通院中の患児のアレルギー性鼻炎の有無、発症に関する定期的診察を継続した。
- (4) 小児ハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎、及び小児スギ花粉症患者に、ハウスダストエキス、スギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法のオープン試験を継続し、安全性、有効性の作用機序の検討を行った。安全性を踏まえてプラセボを対象とした二重盲検試験を開始した。さらに舌下免疫療法の作用機序、バイオマーカーの検討を行うために十分な採血が可能な成人スギ花粉症ボランティアを対象にプラセボを用いた二重盲検試験を2005年10月から2006年5月まで行った。
- (5) プロバイオティクスの代表である乳酸菌食品のアレルギー性鼻炎に対する安全性、有効性を明らかにするため、通年性アレルギー性鼻炎ならびにスギ花粉症患者に対するプラセボを対照とした二重盲検試験を行った。
- (6) Th2細胞の機能維持における分子機構を解明するためにヒストン基転移酵素であるMLLの欠損マウス(MLL +/-)を用いてMLL分子の機能を明らかにするために検討を行った。

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同意取得に際しては、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. 研究結果

- (1) 2006 年は関東地方ではスギ・ヒノキ花粉飛散が昨年の 1/10 以下でこの 10 年間でも最少の飛散量であったが、調査した千葉県の子どもの感作率は昨年と比較して減少し、感作陽性者の抗体価も昨年同時期と比較して低下していた。スギ花粉飛散が昨年と同量であった秋田でも飛散が例年著しく少ない沿岸部では千葉や花粉飛散が比較的多い秋田県山間部の小学生と比較して感作率が半分程度であった。中・高年を中心とした成人の検討でも 2006 年はスギ花粉感作率、発症率が低下していたが、成人と比較すると小児の感作率減少は少なく、また発症率の減少は明らかではなかった。
- (2) 千葉市 3 歳児のアレルギー性鼻炎の有症率は保護者のアンケート調査からは 28%と高く、背景因子として両親のアレルギー歴、性別、兄弟数と関連がみられた。
- (3) 喘息の合併のなかったアトピー性皮膚炎患児のうち、2 年間の経過で喘息の発症が 5 名/18 名に認められたが、発症した 5 例全例にアレルギー性鼻炎の発症が先行していた。また、同じくアレルギー性鼻炎の発症が 2 年間でみられた患児の背景にはダニ抗体価の上昇が全例でみられていた。
- (4) 小児アレルギー性鼻炎患児 57 名に 1~2 年間の舌下免疫療法を行ったが、有害事象は 15 名にみられた。しかし grade 2 を超える重篤なものは認められなかった。臨床効果はオープン試験のため意義は少ないが評価可能な通年性アレルギー性鼻炎患児では症状スコアでの改善以上が半数で認められた。安全性が高いことが確認されたため、本年 9 月よりプラセボを対象とした二重盲検試験を小児ハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎、スギ花粉症患者を対象に開始した。バイオマーカー、作用機序を明らかにする目的で 67 名の成人スギ花粉症患者を対象とした二重盲検試験では、スギ Cry j 特異的 IgE、IgG 抗体価は変動がなく、プラセボ群と差は認められなかったが、Cry j 特異的 IgG4 抗体はプラセボ群に比較して実薬群で有意に高値を呈していた。また、Cry j 特異的 IL-4 産生 T 細胞、IL-5 産生 T 細胞クローンサイズがスギ花粉飛散シーズン前後でプラセボ群では約 1.7 倍増加したが、実薬群ではこの増加が認められず抑制されていた。
- (5) 乳酸菌粉末食品の摂取の有効性を通年性アレルギー性鼻炎患者 67 名、スギ花粉症患者 27 名でそれぞれプラセボを対象とした二重盲検試験で検討を行ったところ、鼻症状スコア、QOL スコアが乳酸菌粉末摂取群で改善傾向があり、プラセボ群と有意差がみられた時期

も確認された。バイオマーカーの検討では群間で有意差を認めたものはなかった。

- (6) MLL +/- マウスのナイーブ CD4 細胞はメモリー Th2 細胞へ分化するが、GATA3 出現、Th2 サイトカイン産生能は著明に低下しており、アレルゲンを用いた感作、誘発実験でも気道過敏性は非常に減弱していた。

D. 考察

発症の増加がみられる小児アレルギー性鼻炎であるが、2006 年は関東地方では記録的な少量スギ・ヒノキ花粉飛散であったため、スギ花粉に対する小児の感作率も減少がみられ、抗体価も低下した。スギ花粉飛散数が従来より著しく低い地域での感作率が非常に低いことから、抗原曝露回避の重要性が感作の減少には重要であることが認識された。しかし、成人と比較すると小児の感作率の低下は少なく、また発症率は明らか減少がみられなかったこと、昨年の検討でもスギ花粉飛散がある程度はみられれば小児のスギ花粉感作率は高い飛散量がみられる地域と差がなくなることから、感作の抑制には高い水準での抗原回避が必要であろう。しかし、アレルギー性鼻炎の発症は 2~3 歳の年少児でも少なくないこと、喘息やアトピー性皮膚炎など他の小児アレルギー疾患との関係を見ると、喘息発症に先行してアレルギー性鼻炎の発症もみられる。アレルギー性鼻炎の治療が喘息発症を抑制するといった従来の報告は成人を対象にした検討結果であるが、むしろ喘息発症が多い小児でアレルギー性鼻炎の治療への早期介入が小児喘息発症抑制に大きな意味を持つ可能性がある。また、アトピー性皮膚炎患児のアレルギー性鼻炎発症の有無の検討では発症した全例でダニ特異的 IgE 抗体の上昇がみられ、アトピー性素因を持つ児童での抗体増加の抑制をはかる抗原回避や免疫療法といった secondary intervention の検討が今後重要である。

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として現在、舌下免疫療法とプロバイオティクスが最も期待されている。今回、ハウスダストエキス、スギ花粉エキスといった我が国特有のエキスをを用いた 2 年近くに及ぶ小児への舌下免疫療法にて高い安全性が確認された。有効性の評価には二重盲検試験が必要であり、安全性の評価を踏まえて本年 9 月より小児アレルギー性鼻炎患者を対象に試験を開始した。舌下免疫療法の普及には有効性と同時に作用機序やバイオマーカーの確立が欠かせないが、小児でのオープン試験での検討から抗原特異的 Th2 細胞クローンへの影響が示唆された。より客観的検討には十分な採血が可能である成人患者での二重盲検試

験が必要であるが、本年度のスギ花粉症患者 67 名の二重盲検試験の解析から Cry j 特異的 IgG4 抗体の上昇、Cry j 特異的 IL-4, IL-5T 細胞クローンサイズの増加抑制効果がプラセボ群との比較から明確に示された。バイオマーカーの候補として今後より大規模な試験での検討が進んでいくものと期待される。

また、プロバイオティクスの代表である乳酸菌粉末食品の 6 ヶ月の連日投与によっても安全性が確認され、二重盲検試験から通年性アレルギー性鼻炎、スギ花粉症いずれにもプラセボ群と比較して mild ではあるが、有効性を示す結果が得られた。小児アレルギー性鼻炎への早期介入として期待されるが、作用機序は明らかにはならず、今後の研究継続が必要である。

一方、一旦形成された Th2 メモリーは長期に持続することが知られているが、分子レベルでの検討から MLL 分子がこの維持機構に関与していることが明らかとなり今後根本治療へのターゲットとして期待される。

E. 結論

- (1) 小児アレルギー性鼻炎において十分量の抗原回避の意義は高く、特にアトピー素因を有する児童のアレルギー性鼻炎の発現の阻止が期待され、今後の検討の意義が高い。
- (2) 小児においてもアレルギー性鼻炎は喘息発症の危険因子と考えられ、鼻炎への早期治療介入による喘息発症抑制が期待される。
- (3) スギ花粉エキス、ハウスダストエキスを用いた舌下免疫療法は小児でも安全性が高く、現在進行中の小児での二重盲検試験での有効性の証明が期待される。
- (4) スギ舌下免疫療法のバイオマーカーとして初めて Cry j 特異的 IgG4 の上昇、Cry j 特異的 Th2 細胞クローンサイズの増加抑制作用が示された。今後の展開が期待される。
- (5) 乳酸菌粉末食品摂取のアレルギー性鼻炎に対する有効性が期待される。今後より大規模な多施設での臨床試験、作用機序の検討が望まれる。
- (6) MLL 分子はアレルゲン特異的なメモリー Th2 細胞の機能維持に関するターゲット遺伝子になる可能性がありヒトでの検討が期待される。

F. 健康危険情報

小児アレルギー性鼻炎の増加がみられるが、結論を出すには研究の継続が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Harada M., Magara-Koyanagi K., Watarai H., Nagata Y., Ishii Y., Kojo S., Horiguchi S., Okamoto Y., Nakayama T., Suzuki N., Yeh W., Akira S., Kitamura H., Ohara O., Seino K., Taniguchi M. IL-21-induced Be cell apoptosis mediated by natural killer T cells in the suppression of IgE responses. *Journal of Experimental Medicine*. 23:2929-2937, 2006.
2. Delaunay J., Sasajima H., Yokota M., Okamoto Y. Side-by-side comparison of automatic pollen counters for use in pollen information systems. *Ann Allergy Asthma Immunol* in press.
3. Motohashi S., Ishikawa A., Ishikawa E., Otuji M., Iizaka T., Hanaoka H., Shimizu N., Horiguchi H., Okamoto Y., Fujii S., Taniguchi M., Fujisawa T., Nakayama T. A phase 1 study of in vitro expanded natural killer T cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research* 12: 6079-6086, 2006.
4. Kaneko, T., Hosokawa, H., Yamashita, M., Wang, C. R., Hasegawa, A., Kimura, Y. M., Kitajima, M., Kimura, F., Miyazaki, M., and Nakayama, T.: Chromatin remodeling at the Th2 cytokine gene loci in human type 2 helper T cells. *Mol. Immunol.* 44:2249, 2007.
5. Nigo, I. Y., Yamashita, M., Hirahara, K., Shimakasu, R., Inami, M., Kimura, M., Hasegawa, A., Kohno, Y., and Nakayama, T.: Regulation of allergic airway inflammation through Toll-like receptor 4-mediated modification of mast cell function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:2286-2291, 2006.
6. Yamashita, M., Hirahara, K., Shimakasu, R., Hosokawa, H., Norikane, S., Kimura, Y. M., Hasegawa, A., and Nakayama, T.: Crucial role of MLL for the maintenance of memory T helper type 2 cell responses. *Immunity* 24:611-622, 2006.
7. Tenda, Y., Yamashita, M., Kimura, Y. M., Hasegawa, A., Shimizu, C., Kitajima, M., Onodera, A., Suzuki, A., Seki, N., and Nakayama, T.: Hyperresponsive T_H2 cells with enhanced nuclear factor- κ B activation induce atopic dermatitis-like skin lesions in Nishiki-nezumi Cinnamon/Nagoya mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 118:725-733, 2006.
8. Hosokawa, H., Kimura, Y. M., Shimakasu, R., Suzuki, A., Miki, T., Koseki, H., van Lohuizen, M., Yamashita, M., and Nakayama, T.: Regulation of Th2 cell development by Polycomb group gene *bmi-1* through the stabilization of GATA3. *J. Immunol.* 177:7656-7664, 2006.
9. 岡本美孝, 米倉修二, 大川 徹, 堀口茂俊, 茶蘭英明, 國井直樹, 山本陸三朗. 小児アレルギー性鼻炎の疫学調査. 小児耳鼻咽喉科 27: 62-66, 2006.

10. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎の治療戦略. 医事新報 4283: 53-57, 2006.
 11. 岡本美孝. 花粉症に備えるー減感作療法. メディカル朝日 1号, 2006.
 12. 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. アレルギーの臨床 343: 41-47, 2006.
 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: 218-224, 2006.
 14. 岡本美孝. アレルギー性鼻炎の疫学ー2005年の調査から. 医学のあゆみ 216: 329-333, 2006.
 15. 岡本美孝. ARIAについて. アレルギー科 21: 105-110, 2006.
 16. 岡本美孝. 小児アレルギー性鼻炎の成人への移行とその阻止. 耳鼻咽喉科専門医通信 89: 11-2, 2006.
 17. 岡本美孝. 小児アレルギー性鼻炎治療の今後の展望. 23: 233-236, 2007.
 18. 下条直樹, 鈴木修一, 島正之, 山越隆行. アレルゲン感作からみた気管支喘息とアレルギー性鼻炎の関連. アレルギー科 21: 140-145, 2006.
 19. 星岡明, 島正之, 下条直樹, 河野陽一. 小児における気管支喘息とアレルギー性鼻炎の疫学. アレルギー科 21: 111-116, 2006.
 20. 下条直樹. 小児の花粉尘発症予防. チャイルドヘルス 9: 81-83, 2006.
 21. 本田耕平, 石川和夫, 荻原順一. 花粉症における好酸球測定. 臨床検査 50: 177-182, 2006.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 大久保公裕, 後藤 譲. Hygiene hypothesis に基づいた抗原特異的免疫療法. Progress in Medicine 26: 1829-1832, 2006.
2. 学会発表
1. 岡本美孝: アレルギー性鼻炎の現状と今後の治療. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会 教育セミナー. 平成18年11月, 東京
 2. 堀口茂俊, 國井直樹, 山本陸三朗, 大川徹, 米倉修二, 岡本美孝: アレルギー性鼻炎に対する乳酸菌KW株の効果. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会 教育セミナー. 平成18年11月, 東京
 3. 米倉修二, 大川 徹, 茶藪英明, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝: 小児および成人アレルギー性鼻炎の長期予後の比較. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 平成18年11月, 東京
 4. 大川徹, 米倉修二, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝: 成人スギ花粉症における大量飛散年の症状ならびにスギ特異的IgE抗体値の変化. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 平成18年11月, 東京
 5. Okamoto Y., Horiguchi S., Yonekura S., Okawa T. Early intervention in pediatric allergic rhinitis. 第18回日本アレルギー学会春季大会. English symposium. 平成18年6月, 東京
 6. 有馬孝恭, 下条直樹, 井上祐三朗, 鈴木修一, 富板美奈子, 島正之, 河野陽一. 小児気管支喘息におけるアレルギー性鼻炎の合併率. アレルギー 55: 423, 2006
 7. 米倉修二, 大川徹, 櫻井大樹, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝, 下条直樹, 河野陽一, 仲野公一, 嶋田歌子, 熊原恵一郎. 通年性鼻炎と花粉症. 小児におけるアレルギー性鼻炎の実態. 発症と経過について. アレルギー 55: 418, 2006
 8. 鈴木修一, 下条直樹, 富板美奈子, 井上祐三朗, 河野陽一, 星岡明, 山口賢一. 小児気管支喘息患児におけるアレルギー性鼻炎についてのアンケート調査. 日本小児科学会雑誌 109: 916-917, 2005
 9. Honda K., Fukui N., Ito E., Ishikawa K. Prevalence of Japanese cedar pollinosis among children in coastal and mountainous areas in Akita prefecture. 11th Korea-Japan joint meeting of Otorhinolaryngology- Head and Neck Surgery. Pusan, 2006
 10. 本田耕平, 伊藤永子, 福井奈緒子, 石川和夫. 秋田県沿岸部と内陸部における小児スギ花粉症の比較実態調査. 第24回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 東京, 2006.
 11. 本田耕平, 伊藤永子, 福井奈緒子, 石川和夫. 秋田県内陸部及び沿岸部における小児スギ花粉症の検討. 第56回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 2006.
 12. Okubo K., Okamoto Y., Masuyama K., Fujieda S., Okano M., Yoshida H., Gotoh M. Randomized placebo controlled trial of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. 第18回日本アレルギー学会春季臨床大会. 東京, 2006.
 13. 大久保公裕. 鼻アレルギー・副鼻腔炎の難治化要因とその対策. 第23回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会, 富山, 2006.
 14. 大久保公裕. スギ花粉症と環境. 衛生薬学・環境トキシコロジーフォーラム2006. 東京, 2006.
 15. 大久保公裕. スギ花粉症に対する舌下免疫療法. 第43回日本小児アレルギー学会. 千葉, 2006.
 16. 後藤 譲, 大久保公裕, 島田健一, 奥田 稔. スギ花粉症に対する舌下免疫療法の二重盲検比較試験. 第56回日本アレルギー学会. 東京, 2006.
 17. 大久保公裕, 後藤 譲. アレルギー疾患に対する免疫療法. 第56回日本アレルギー学会. 東京, 2006.
 18. 松岡伴和, 岡本篤司, 松崎全成, 増山敬祐: OK-432を用いた癌抗原特異的細胞障害性T細胞誘導の検討. 第24回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2006

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

2006 年度疫学調査およびプロバイオティクス摂取のアレルギー性鼻炎症状に及ぼす影響についての検討

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科・頭頸部外科 医員

研究要旨

2006 年のスギ・ヒノキ花粉飛散数は、2005 年の約 1/8、平年の 1/4 程度と少量飛散であったが、感作率、発症率について検討したところ、成人と同様に小児でも感作率の低下がみられ、また、前年同時期と比較して感作陽性者の抗体価の低下が認められた。ただ、有症率については小児では成人と異なり低下は明らかではなく、少量飛散の影響は少なかった。代表的プロバイオティクスである乳酸菌の通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性、作用機序を明らかにするため 67 名のボランティアを対象に二重盲検試験を実施した。安全性が確認され、偽薬投与と比較した有効性が示唆された。しかし、作用機序については明らかではなく、今後より多数症例を対象とした検討で、有効性の検証と、作用機所の解明が必要である。

A. 研究目的

昨年までの検討から特に小児ではスギ花粉に対する感作率、有症率の増加が目立つことが明らかになった。2006 年はスギ・ヒノキ花粉飛散が千葉大学屋上のダーラム法による花粉カウント数がシーズンで 1100 個/cm³と 2005 年の 1/8 程度以下と、近年稀な少量飛散であった。本年度はこのような少量の花粉尘原曝露が小児のスギ花粉に対する感作や発症にどのような影響を与えるのかについて調査し、抗原回避の意義を明らかにする。また、近年体質改善への期待が集まるプロバイオティクスについて、アレルギー性鼻炎に対する有効性が明らかになれば、食品であり安全性が高いといった点からも特に小児アレルギー性鼻炎に対する治療や重症化阻止にその効果が期待される。プロバイオティクスの代表である乳酸菌を用いた二重盲検試験により、アレルギー性鼻炎に対する有効性、さらに作用機序について検討を行う。

B. 研究方法

- 1) 2006 年 6 月に千葉県南房総市旧丸山町において昨年引き続き、丸山中学校 1, 2 年生、丸山小学校 5 年生全員 (141 名) を対象に保護者の同意を得た上で、血中 IgE 抗体検査およびアンケート調査を

行い、スギ花粉に対する感作率、有症率を検討した。また、同じく丸山町の成人を対象 (1503 名) に血中 IgE 抗体検査を含むアレルギー性鼻炎の検診を行い、特にスギ花粉に対する感作率、有症率を小児と比較した。

- 2) 乳酸菌のうち、ヒト末梢血細胞を用いた *in vitro* での検討で強い IL-12 産生増強、IL-4 産生抑制作用が認められた KW3110 株について、この粉末 50 mg を含む粉末食品と、KW3110 を含まないプラセボ食品を用い、通年性アレルギー性鼻炎成人患者ボランティアを対象に半年間連日摂取していただいた。試験は二重盲検試験で行い、アレルギー日記、医師診察、患者 QOL 調査から臨床症状の変化を、また、血中 IgE 抗体 (CAP-RAST)、ECP 値 (ELISA)、血中総 Th1 細胞・Th2 細胞 (FACS)、スギ Cry j 特異的 T 細胞クローンサイズ (ELISPOT) を測定した (表 1)。

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) 検討した小・中学生児童のスギ花粉感作率は 45%と昨年の同学年の調査結果(64%)と比較して減少していた。また、昨年同時期に同じ調査を受けた中学 2 年生のうちスギ花粉症がみられた 11 名での血中スギ抗 IgE 抗体価、症状の変化をみると、抗体価の明らかな増加はなく、抗体価の低下がみられたが、同時期に同様に検討した成人例と比較して低下率は少なかった(図1)。一方、有症率については 31%と昨年と差がみられず、また、昨年から連続して調査できたスギ花粉症児童の症状消失者は明らかではなかった。同じ丸山町の成人を対象としたアレルギー性鼻炎の検診結果からは、スギ花粉に対する感作率、発症率の低下は認められ、2005 年にスギ抗体陽性者のうち 2006 年での陰性化率は 40 歳代 10%、50 歳代 13%、60 歳代 23%、70 歳代 25%と高齢になるに従い増加がみられた。ただ、2005 年にスギ抗体陰性者の 2006 年陽性化も 50 歳代以降では約 2%と低値ながらも認められた。

2) 乳酸菌粉末食品の連日摂取にて、プラセボ摂取群に比較してアレルギー性鼻炎の症状の改善がみられ、群間での有意差が自覚症状及び医師所見で摂取3週後に認められた(図2)。QOL 調査についても乳酸菌摂取群で改善傾向が高かったが、有意差は社会生活のドメインで認められた。血中総 IgE 値、特異的 IgE 値については有意な変動は少なく、2 群間に差は認められなかった。血中 ECP 値も群間での有意差は不明であった。血中総 Th1 細胞/Th2 細胞, ダニ特異的 IL-4, 特異的 IFN- γ 産生 T 細胞クローンサイズについても群間で差は明らかではなかった。

D. 考察

2006 年は近年稀なスギ・ヒノキ花粉少量飛散年であったが、成人同様に小児でも感作率の低下、前年同時期と比較して感作陽性者の抗体価の低下が認められた。しかし、小児では成人のように有症率の低下は明らかではなかった。中・高年齢者でも発症者の割合、感作率ともに高率になるに従い高くなることから、小児では中・高年齢者と比較して抗原曝露の減少の影響が少ない可能性がある。ただ、少量花粉曝露で感作率や抗体価の減少がみられる事は、小児でも抗原回避、曝露の減少の重要性を改めて示したものだといえる。

通年性アレルギー性鼻炎に対する乳酸菌食品の 6

ヶ月の摂取は安全で、アレルギー性鼻炎症状に改善効果を持つ可能性が示された。小児アレルギー性鼻炎に対して有用性が期待される。ただ、作用機序は不明であり、今後より大規模な臨床試験と作用機序の解明が必要である。

E. 結論

小児では中・高年齢者と比較して抗原曝露の減少の影響は少ないが、感作率減少など一定の効果が期待される。乳酸菌食品摂取のアレルギー性鼻炎に対する有効性が期待されるが、より規模を広げた検証が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・岡本美孝：花粉症の疫学. 治療学 41:5-12, 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: 327-333, 2005.
- ・岡本美孝：スギ花粉症の現状. 治療. 88: 218-224, 2006.
- ・茶藪英明：代替医療の現況について. 治療. 88: 307-314, 2006.

2. 学会発表

- ・岡本美孝：アレルギー性鼻炎の現状と今後の治療. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 教育セミナー. 平成 18 年 11 月, 東京
- ・堀口茂俊, 國井直樹, 山本陸三朗, 大川徹, 米倉修二, 岡本美孝：アレルギー性鼻炎に対する乳酸菌 KW 株の効果. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会 教育セミナー. 平成 18 年 11 月, 東京

G. 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

表1

通年性アレルギー性鼻炎に対する『KW乳酸菌粉末』摂取の影響

◇プラセボ対照二重盲検試験:6ヶ月投与

乳酸菌粉末摂取群 43名

プラセボ摂取群 44名

◇評価

- ・鼻内所見
- ・アレルギー日記から症状スコア
- ・QOL調査(投与前, 後)
- ・副作用
- ・血清ECP
- ・ダニ特異的各種T細胞クローンサイズの変化

図1

丸山町成人・小児スギ抗体陽性者のRAST値の変化

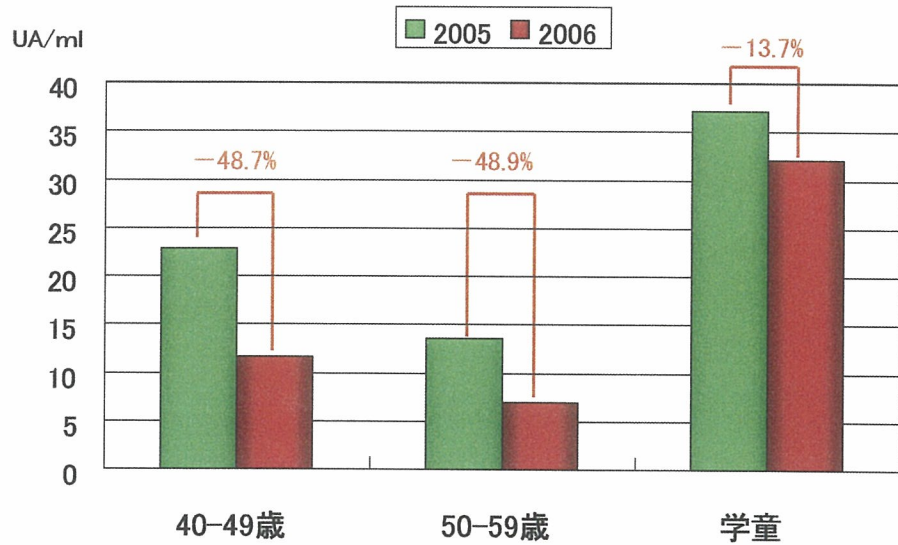
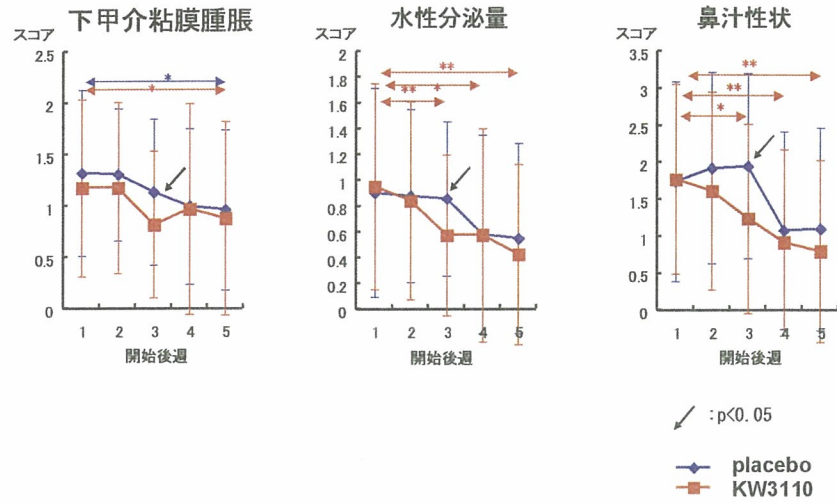


図2

通年性アレルギー性鼻炎症状への効果： 2005-2006年



小児アレルギー性鼻炎発症に関連する因子についての研究

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) 千葉市在住の3歳児2716名、小学生444名、大学生351名のアレルギー性鼻炎有病率はそれぞれ27.7%、36.9%、43.3%と年齢と共に上昇していた。3歳児のアレルギー性鼻炎における気管支喘息、アトピー性皮膚炎の合併率は、それぞれ30.6%、22.1%であり、アレルギー性鼻炎における気管支喘息、アトピー性皮膚炎の合併率は年齢とともに減少していた。3歳児の気管支喘息、アトピー性皮膚炎児のおよそ半数がアレルギー性鼻炎を合併していた。
- 2) 3歳児のアレルギー性鼻炎と環境・遺伝因子の関連の解析では、アレルギー性鼻炎の発症は父母のアレルギーと強い相関があり、男性が女性より有意に多く、また兄弟数と共に発症率が増えることが明らかとなった。さらに男児においてのみ1歳以前の保育所通園がアレルギー性鼻炎の発症と関連していた。
- 3) 上記に示した危険因子を有し、かつ2週間以上鼻症状の存在する3歳児を対象に耳鼻科医による診察を行うことにより小児期の鼻炎の診断を確実にし、医学的な介入による鼻炎の成人へ移行を阻止しうる可能性がある。

研究協力者

下条直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学助教授 冨板美奈子 千葉大学大学院医学研究院小児病態学助手
有馬孝恭、井上祐三朗 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

鈴木洋一 千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学助教授

A. 研究目的

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。最終年度の本研究では、小児期のアレルギー性鼻炎の有病率を明らかにし、成人への進展予防の方策をたてる目的で、千葉市在住の3歳児、小学生、大学生における有病率を調査した。また、3歳児健診における調査では、生活環境や遺伝因子についても調査を行ない、鼻炎との関連について解析を行なった。

B. 方法

1) アレルギー性鼻炎の有病率調査と他のアレルギー疾患の合併率

千葉市3歳児健康診査（健診）受診児、千葉大学教育学部附属小学校生徒、千葉大学医学部5年生を対象に、ISAAC質問票によりアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息の有病率を調査した。

2) 幼児期アレルギー性鼻炎と環境・遺伝因子の関連の解析

千葉市3歳児健診においてISAAC質問票とともに環境・

遺伝因子等の項目に関する質問を行ない、アレルギー性鼻炎の発症に関連する可能性がある遺伝・環境因子の同定を試みた。

C. 研究結果

1) アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息の有病率調査

千葉市3歳児健診を受診した児2716名、千葉大学教育学部附属小学校444名、千葉大学医学部5年生351名のアレルギー性鼻炎有病率はそれぞれ27.7%、36.9%、43.3%と年齢と共に上昇していた（図1、図2、図3）。一方、気管支喘息、アトピー性皮膚炎の有病率はそれぞれ、3歳児で18.6%、13.5%、小学生で4.3%、9.7%、大学生で5.6%、7.7%であり、気管支喘息、アトピー性皮膚炎の有病率は年齢とともに減少するのに対し、アレルギー性鼻炎の有病率は年齢とともに増加することが示された（図4）。3歳児の気管支喘息児、アトピー性皮膚炎児におけるアレルギー性鼻炎の合併率はそれぞれ45.8%、45.5%であり、およそ半数がアレルギー性鼻炎を合併していた（図1）。

2) 幼児期アレルギー性鼻炎と環境・遺伝因子の関連の解

析

性別、乳児期の栄養法、保育所通所、父母の喫煙、3歳までの発熱回数、父母のアレルギー、ペットの有無、兄弟数と3歳児のアレルギー性鼻炎との関連の解析では、アレルギー性鼻炎の発症は父母のアレルギーと強い相関があり、男性が女性より有意に多く、また兄弟数と共に発症率が増えることが明らかとなった。一方、アトピー性皮膚炎については父母のアレルギーが関連する点はアレルギー性鼻炎と共通であったが、鼻炎との関連が見いだせなかった乳児期栄養法、保育所通園の有無、ペットの有無などがその発症に関連していた（表1）3歳でのアレルギー性鼻炎の有症率に男女差が認められたことから、男女別に環境・遺伝因子との関連を検討すると、男児においてのみ1歳以前の保育所通園がアレルギー性鼻炎の発症と関連していた（表2）。

D. 考察

本年度は昨年度から開始した3歳児のアンケート調査に加えて同じ千葉地域の小学生、大学生のアレルギー性鼻炎の調査を施行した。アレルギー疾患は地域差が大きいことから同一地域での調査結果は有用であり、特に3歳児と小学生の大部分は千葉市で育っていると考えられるためその比較が可能であると考えられる。本調査により成長とともにアレルギー性鼻炎の有病率が増加するが、小児期の鼻炎の多くが乳幼児期に発症する可能性が示された。本調査では3歳児の鼻炎の診断にもISAAC質問票を用いたが、本来ISAAC質問票は6-7歳児を対象とするものであり3歳での評価法としての有用性は確認されていない。したがって本調査の結果の評価には十分な注意は必要である。しかしながら少なくとも3歳児においてアレルギー性鼻炎を有する児が少なくないことは小児のアレルギー性鼻炎の発症予防、成人への進展阻止の点からは重要な結果と考えられる。

従来の報告で示されているように本研究でも気管支喘息、アトピー性皮膚炎の有病率は年齢とともに減少するのに対し、アレルギー性鼻炎の有病率は年齢とともに増加していることが確認された。この結果はアレルギー性鼻炎の自然経過が他のアレルギー疾患とは異なり、小児期に発症したアレルギー性鼻炎がアトピー性皮膚炎や喘息と異なり寛解しづらいことを示している。したがってアレルギー

性鼻炎患者を早期に発見して予防・治療を行なうことが重要と考えられる。3歳児のアトピー性皮膚炎、気管支喘息の半数に鼻炎が合併しており、またその合併率は小学生ではさらに増加していることから、3歳児でのアトピー性皮膚炎患者、気管支喘息を対象として環境調整、薬物療法等を行なうことが、小児の鼻炎の発症予防および成人への移行阻止の点から重要と考えられる。今回の調査では鼻炎患者のおよそ半数がアトピー性皮膚炎、気管支喘息を合併していなかった。昨年度の我々の調査ではダニ感作の強さが喘息発症と関連することが明らかとなっており、3歳での他のアレルギー疾患を合併していない鼻炎患者はアレルギー素因が強くなくダニ感作も軽度である可能性が高い。したがって鼻炎単独患者については小学校以降でのスクリーニングで成人への移行阻止への対応が可能であると思われる。

本研究ではアレルギー性鼻炎を発症する患者を早期にスクリーニングする目的で、アレルギー性鼻炎発症と関連する環境因子・遺伝因子を解析した。その結果、鼻炎患者と他のアレルギー疾患の患者では発症に関与する因子が異なり、鼻炎では兄弟数が多いほど、また男児であるほど、男児では早期の集団保育で発症率が高かった。集団保育は感染の機会を増すため保護者が上気道炎をアレルギー性鼻炎と誤解してしまう可能性がある。しかしながら本調査ではアレルギー性鼻炎発症と感染症の関連は認めていない。したがって、集団生活の有無は早期のアレルゲン感作という点からも解析が必要と考えられる。具体的には保育園でのアレルゲン量の測定、保育所通園児のアレルゲン感作などを非通園児を対象として調査する必要がある。また、今後鼻炎に関連する因子の同定をより正確に行なうためにはコホート集団での追跡調査が必要と考えられる。

本調査で明らかになった危険因子を有しており、アレルギー性鼻炎の存在がより確かと考えられる2週間以上鼻症状の存在する3歳児を対象に、耳鼻科医による診察を行うことにより小児期の鼻炎の診断を確実にし、医学的な介入による鼻炎の成人へ移行や喘息への進展を予防することが可能となると考えられる。

E. 結論

小児アレルギー性鼻炎の発症予防、成人への移行、喘息へ

の進展の阻止のためには、本研究で明らかになった危険因子を有する3歳児を対象としてアレルギー性鼻炎の診断、介入を行うことが望ましい。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 下条直樹, 鈴木修一, 島正之, 山越隆行 アレルギー感作からみた気管支喘息とアレルギー性鼻炎の関連 アレルギー科 21: 140-145, 2006

(2) 星岡明, 島正之, 下条直樹, 河野陽一 小児における気管支喘息とアレルギー性鼻炎の疫学 アレルギー科 21:111-116, 2006

(3) 下条直樹 小児の花粉症発症予防 チャイルドヘルス 9:81-83, 2006

2. 学会発表

(1) 有馬孝恭, 下条直樹, 井上祐三朗, 鈴木修一, 富板美奈子, 島正之, 河野陽一 小児気管支喘息におけるアレルギー性鼻炎の合併率 アレルギー 55:423, 2006

(2) 米倉修二, 大川徹, 櫻井大樹, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝, 下条直樹, 河野陽一, 仲野公一, 嶋田耿子, 熊原恵一郎 通年性鼻炎と花粉症 小児におけるアレルギー性鼻炎の実態 発症と経過について アレルギー 55: 418, 2006

(3) 鈴木修一, 下条直樹, 富板美奈子, 井上祐三朗, 河野陽一, 星岡明, 山口賢一 小児気管支喘息患児におけるアレルギー性鼻炎についてのアンケート調査 日本小児科学会雑誌 109:916-917, 2005

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

図1 一般集団における年代別のアレルギー疾患有病率

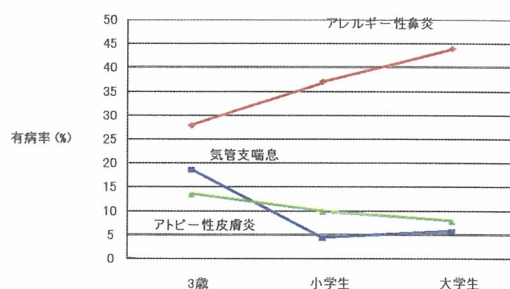


図2 3歳児におけるアレルギー疾患有病率 (ISAAC)

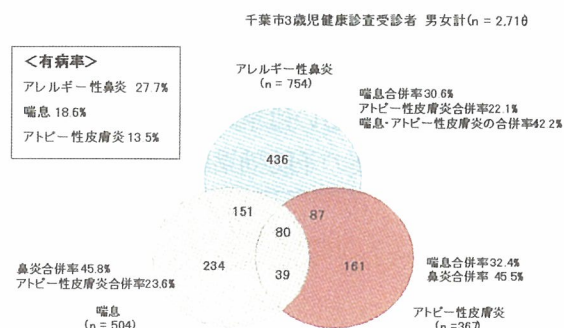


表1 3歳児の各アレルギー疾患と各因子の関連多重ロジスティック解析

	AD				AR			
	オッズ比	95%信頼区間	p値	オッズ比	95%信頼区間	p値		
性別(男/女)	1.159	0.922	1.455	0.206	1.442	1.208	1.721	<0.001
栄養法(人工/母乳/その他)	0.661	0.454	0.939	0.025	0.948	0.736	1.213	0.673
保育所(あり/なし)	1.415	1.116	1.790	0.004	1.173	0.974	1.412	0.094
父親の喫煙(あり/なし)	0.857	0.676	1.086	0.202	1.056	0.879	1.268	0.562
母親の喫煙(あり/なし)	0.937	0.654	1.320	0.717	1.132	0.875	1.458	0.341
風邪引き(4回以上/3回以下)	1.281	0.756	2.277	0.376	1.074	0.732	1.599	0.720
発熱(4回以上/3回以下)	1.116	0.836	1.506	0.464	1.115	0.894	1.396	0.339
父アレルギー(あり/なし)	1.586	1.239	2.043	<0.001	1.644	1.363	1.985	<0.001
母アレルギー(あり/なし)	1.879	1.451	2.455	<0.001	1.952	1.608	2.378	<0.001
ペット(あり/なし)	0.592	0.417	0.824	0.003	1.006	0.798	1.263	0.958
子供数(1人増加)	1.005	0.856	1.183	0.949	1.215	1.072	1.378	0.002

表2 3歳児鼻炎と各因子の関連多重ロジスティック解析

	男女計				男子				女子			
	オッズ比	95%信頼区間	p値	オッズ比	95%信頼区間	p値	オッズ比	95%信頼区間	p値			
性別(男/女)	1.451	1.214	1.734	0.000	-	-	-	-	-			
栄養法												
母乳のみ	1.000			1.000			1.000					
人工乳	0.855	0.630	1.144	0.292	0.603	0.549	1.189	0.290	0.839			
その他	0.861	0.690	1.069	0.156	0.717	0.538	0.856	0.024	1.037			
保育所												
なし	1.000			1.000			1.000					
1歳以前	1.236	1.005	1.519	0.044	1.348	1.005	1.770	0.032	1.109			
1歳<	1.122	0.821	1.534	0.471	1.173	0.771	1.785	0.457	1.100			
父親の喫煙習慣												
喫煙者なし	1.000			1.000			1.000					
母親喫煙	1.227	0.930	1.605	0.134	1.206	0.893	1.613	0.189	1.165			
その他(父、祖父等)の喫煙	1.084	0.802	1.316	0.418	1.015	0.781	1.320	0.900	1.162			
両親のアレルギー疾患既往												
なし	1.000			1.000			1.000					
父のみ	2.025	1.451	2.826	0.000	1.952	1.272	2.895	0.002	2.206			
母のみ	2.297	1.674	3.150	0.000	2.082	1.399	3.150	0.000	2.988			
両親	3.445	2.599	4.594	0.000	2.723	1.868	3.808	0.000	4.731			
両親												
風邪引き(4回以上/3回以下)	1.059	0.716	1.596	0.776	1.533	0.994	2.720	0.144	0.729			
発熱(4回以上/3回以下)	1.101	0.881	1.377	0.396	0.941	0.712	1.288	0.796	1.275			
ペット(あり/なし)	1.029	0.900	1.164	0.691	1.057	0.896	1.248	0.508	0.865			
出生順(3番目以降/1-2番目)	0.598	0.425	0.813	0.001	0.656	0.431	0.899	0.049	0.500			

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：米倉 修二 千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員

研究要旨

小児のアレルギー性鼻炎と成人のアレルギー性鼻炎の長期予後について検討したところ、成人に比較して小児のアレルギー性鼻炎では自然改善率が低かった。しかし、抗原特異的免疫療法の長期にわたる有効性は成人同様認められた。小児アレルギー性鼻炎と他の小児アレルギー性鼻炎との関連について検討したところ、当初喘息合併のなかったアトピー性皮膚炎患児で2年間の経過観察中、18名中5名に喘息の発症をみたが、この5名は全例、喘息発症前にアレルギー性鼻炎を発症していた。アレルギー性鼻炎の発症予防が、あるいは早期治療が喘息発症予防につながることを期待される。今回の検討結果からは、抗ヒスタミン薬の予防効果は不明であった。

A. 研究目的

- 1) 小児アレルギー性鼻炎と喘息やアトピー性皮膚炎といった他の小児アレルギー疾患との合併、発症への影響など相互の関連を明らかにする。
- 2) 小児期に発症したアレルギー性鼻炎と成人期に発症したアレルギー性鼻炎との長期経過の違いを明らかにする。

B. 研究方法

- 1) 千葉大学小児科アレルギー外来に小児喘息、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全ての患児を対象に耳鼻咽喉科受診と定期的継続診察を依頼し、アレルギー性鼻炎の合併の有無、その後の発症の有無、他のアレルギー疾患との関連について検討を行った。
- 2) 1970～1995年に千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来にてアレルギー性鼻炎の診断で治療を行った患者全員に手紙を郵送し、連絡がとれた患者487名に当科への受診を依頼した。問診、診察、アレルギー検査（皮内テスト、血清特異的IgE抗体）を行い、以前のカルテからの症状、検査結果と比較検討を行った。

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) 小児喘息、アトピー性皮膚炎、あるいは食物アレルギーにて小児科通院の男児62名（平均4.2歳）、女児22名（平均5.4歳）計84名が耳鼻咽喉科を受診した。このうち喘息患児43名（平均5.3歳）中アレルギー性鼻炎の合併は29名（67.4%）に認められたが、保護者が鼻炎の合併を認識していたのは13名のみであった。一方、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は37名（平均2.8歳）であったが、このうち20名（54.7%）にアレルギー性鼻炎の合併がみられた。19名のうち保護者が鼻炎の存在を認識していたのは5名のみであった（図1）。

喘息合併のないアトピー性皮膚炎の患児のうち、これまで2年間以上経過を追うことが出来た18名のうち、5名にこの間に喘息発症がみられた。喘息発症のみられなかった残りの13名と比較すると、年齢が平均3.3歳と発症しなかった群に比較して1歳低く、全例男児であった。さらに喘息発症の5名のうち3名は耳鼻科初診時にアレルギー性鼻炎を発症していたが、残りの2名も喘息発症前にアレルギー性鼻炎の発症がみられた（図2）。一方、耳鼻科初診時にアレルギー性鼻炎が認められなかった症例で2年

以上経過を追えた 12 例のうちアレルギー性鼻炎の発症が 7 例に認められた。発症しなかった 5 例と背景を比較すると、発症例では初診時に全例がハウスダストに感作陽性であり、この 2 年間にこの抗体価の上昇が認められていた(図3)。鼻炎を発症しなかった 5 例では、3 例がハウスダストに感作陰性、感作陽性の 2 例も 2 年間に抗体価の上昇が認められなかった。

- 2) 1970～1995 年当科で治療を受けたアレルギー性鼻炎のうち 177 名が当科を再受診した。当時成人で、通年性アレルギー性鼻炎で薬物の治療を中心に受けた患者(20 名)の当時と比べて現在(平均15 年経過)の症状は改善以上 50%、消失 15%、当時小児で通年性アレルギー性鼻炎で薬物治療を受けた群(16名)では改善以上 25%、消失 0%であった。成人でスギ花粉症の診断で、薬物治療を受けた患者(28 名)では現在(平均 23 年経過)改善以上 43%、消失 0%、小児スギ花粉症患者(7 名)においては現在(平均 17 年経過)では、改善以上 29%、消失 0%であった。他方、当時減感作療法を 2 年以上受けた群では、成人通年性アレルギー性鼻炎患者(21 名)で改善以上 81%、消失 52%、小児通年性アレルギー性鼻炎患者(26 名)で改善以上 77%、消失 8%、成人スギ花粉症患者(48 名)で改善以上 75%、消失 2%、小児スギ花粉症患者(12 名)で改善以上 67%、消失 8%であった。

アレルギー検査では皮内テストはハウスダスト、スギともに数%に陰性化がみられたが、血清ハウスダスト IgE 抗体は、成人の 4 例のみ、スギ IgE 抗体は全例で陽性のままであった。

D. 考察 E. 結論

特に小児では喘息患児のアレルギー性鼻炎の合併率が高いことが知られているが、喘息合併のないアトピー性皮膚炎、食物アレルギーの患児でも 50%以上に鼻炎の合併が認められた。喘息合併のないアトピー性皮膚炎患児では喘息発症が経過中に認められたが、全例アレルギー性鼻炎が喘息発症に先行しており、アレルギー性鼻炎が喘息発症の危険因子となることが示唆された。また、初診時アレルギー性鼻炎の発症がみられなかった患児のうち、2年の経過中アレルギー性鼻炎の発症が認められた患児では全例ハウスダスト特異的 IgE 抗体価の上昇が認められており、抗原回避の重要性が示されると共に早期介入の重要性が示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・米倉修二：小児花粉症の治療と注意点. 治療. 88: 255-262, 2006.
- ・岡本美孝, 米倉修二, 大川徹, 堀口茂俊, 花澤豊行：小児アレルギー性鼻炎の疫学調査の問題点. 小児耳鼻咽喉科
- ・岡本美孝：小児アレルギー性鼻炎の成人への移行とその阻止. 耳鼻咽喉科専門医通信. 89: 1-2, 2006.

2. 学会発表

- ・米倉修二, 大川徹, 茶菌英明, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝：小児および成人アレルギー性鼻炎の長期予後の比較. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 平成 18 年 11 月, 東京
- ・大川徹, 米倉修二, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝：成人スギ花粉症における大量飛散年の症状ならびにスギ特異的 IgE 抗体値の変化. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 平成 18 年 11 月, 東京
- ・Okamoto Y., Horiguchi S., Yonekura S., Okawa T. Early intervention in pediatric allergic rhinitis. 第 18 回日本アレルギー学会春季大会. English symposium. 平成 18 年 6 月, 東京

G. 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

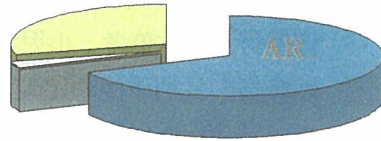
図1

疾患別アレルギー性鼻炎 (AR) 罹患率

喘息患児

43名 平均年齢 5.3歳

13名 (30.2%) 29名 (67.4%)*



1名 (2.3%)

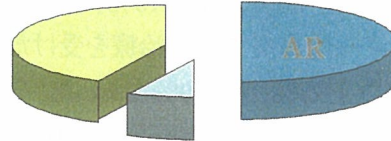
■ AR □ sub clinical AR □ 非AR

*29例のうち小児科でARと判断されていた症例は13例

食物アレルギー and/or アトピー性皮膚炎患児 (喘息なし)

35名 平均年齢 2.8歳

13名 (37.1%) 19名 (54.3%)**



3名 (8.6%)

■ AR □ sub clinical AR □ 非AR

**19例のうち小児科でARと判断されていた症例は5例

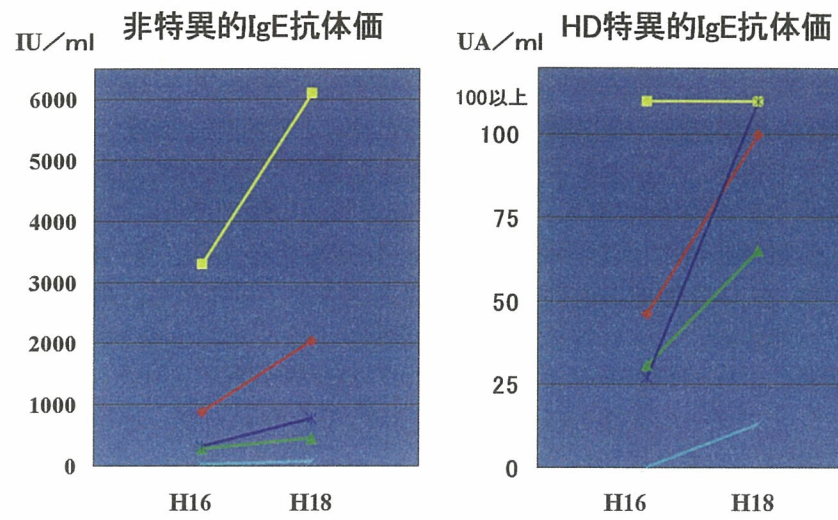
図2

アレルギー性鼻炎の有無

		喘息発症あり	喘息発症なし
アレルギー性鼻炎あり (全例がHD特異的IgE抗体陽性)	初診時よりアレルギー性鼻炎あり	3	3
	経過観察中にアレルギー性鼻炎発症	2	2
アレルギー性鼻炎なし (2例がHD特異的IgE抗体陽性)		0	8

図3

食物アレルギーおよびアトピー性皮膚炎患児でアレルギー性鼻炎を発症した5例の検討



小児アレルギー性鼻炎疫学調査及び全血法による舌下免疫療法の評価

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

1) スギ花粉曝露の感作及び発症への影響を検討するために、昨年度と同様に飛散の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した。結果は昨年度と同様にハウスダスト特異的 IgE 抗体陽性率は、沿岸部で 45.3%、内陸部で 51.7%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 15.6%、多い内陸部で 39.1%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、スギともに地域差は認めなかった。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ことが示唆された。2) ハウスダストエキスによる舌下免疫療法により開始 5 ヶ月より症状スコアの改善が認められた。症状改善と関連し好酸球接着分子やケモカインレセプターの発現の低下を認め、新たな治療マーカーとして有用となる可能性が示唆され今後のさらなる検討が必要と思われた。

A. 研究目的

1) 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。最近の小児での発症の増加も大きな問題になっている。しかし小児のスギ花粉症の感作率や発症率への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。昨年を引きつづき、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。

2) 舌下免疫療法の作用機序や効果判定のための簡便なマーカーはまだ十分な検討されていない。新たな試みとして少量の全血を用い好酸球の接着分子、ケモカインレセプター等の発現をフローサイトメーターで測定し解析した。この方法の利点は少量の全血検体で好酸球の分離の必要がなく簡便に測定できることである。

B. 方法

1) 昨年の疫学調査と同様に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。

2) 対象は 9 歳女児と 10 歳男児のハウスダスト鼻アレルギー患者。ハウスダストエキスによる舌下免疫療法を施行した。観察期間は 4 月から 9 月までの 6 ヶ月間であった。アレルギー日記から症状スコアで臨床効果を判定するとともに好酸球の接着分子 (CR3, LFA-1,)、ケモカインレセプター CCR3、PGD 2 レセプター CRTH2 の発現を全血法によるフローサイトメーターにて解析し、抹消血の好酸球の性状を解析した。

倫理面への配慮

個人情報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

1) 実際に採血及びアンケートをしえた児童は沿岸部 64 名 (男子 29 名、女子 35 名) (大瀧村、大瀧小 5 年生 45 名、男鹿市、払戸小 5 年生 19 名)。内陸部 87 名 (男子 38 名、女子 49 名) (湯