

れないが、小児に対しては慎重投与が必要であろう。プロピオン酸フルチカゾンでは、喘息投与量（アレルギー性鼻炎用小児用量の2倍量）で1年間の使用でも成長抑制がないと報告されているが、基本的にはステロイド薬であることを認識して使用すべきであろう。とくに小児では喘息を合併している場合が多いが、吸入ステロイドとの併用には注意が必要である。ステロイド薬内服は避ける。また、小児では副鼻腔炎の合併も多くマクロライド剤が投与されていることもある。

4 手術的治療法

小児に対する手術的治療法は確立されておらず、治療の第一選択とはならない。骨の発育の点から、鼻腔内通気の改善のために行う手術も小学生以降で行われる。最近ではCO₂レーザーなどを使用したレーザー下鼻甲介手術が小児例にも行われている。レーザー手術の適応は薬物療法で効果のみられない重症例とされているが、実際には重症例にはレーザー手術のみでは大きな効果は期待できない。副鼻腔炎に対する手術も通常手術適応にはならない。副鼻腔陰影の自然軽快が高率に観察される。小児には早期診断、早期治療が大切である。

5 抗原特異的免疫療法

現在、アレルギー性鼻炎を治癒させることのできる可能性を持つ唯一の治療法である。特異的免疫療法は6歳以上に行われるが、喘息合併例には発作を誘発することもあり投与抗原量の調節を慎重に行う必要がある。減感作療法の機序は不明であるが、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、局所での抗原反応性を低下させようとするものである。皮下投与法が一般に行われている。

千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来で、1970～1995年にスギ花粉症で治療を受けた患者のうち当時16歳以下の小児であった19名について検討したところ、小児期と比較して症状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。最近では保護者の小児花粉症への関心も高まり、減感作療法を目的に紹介を受けることも多い。治療効果を問われた際には、治療を完遂することができれば約7割で症状の改善を認めたと説明できる。しかし一方で、長期通院（通常は3年程度）を要し、痛みを伴う治療であるのに約3割は改善を認めておらず、治療をドロップアウトする症例も少なくない。まれながらアナフィラキシーショックなどの副作用があり、施行の際には保護者への十分なインフォームドコンセントを得て、かつ接種後30分は医師の観察下におく。副作用発現時の対応の備えなどが必要である。

6 合併症の治療

アレルギー性鼻炎が悪影響を及ぼす疾患にもアレルギーの治療を行う。鼻花粉抗原誘発により耳管狭窄が起き滲出性中耳炎の増悪に働く。抗原粒子は耳管内に入り得ないのでその開口部周辺のアレルギー反応による粘膜腫脹が狭窄の原因と考えられる。その他、慢性副鼻腔炎、扁桃肥大、鼻出血などの合併も多く注意が必要である。

おわりに

鼻炎症状で小児科を受診する症例も多いと考えられるが、先に述べたようにアレルギー性鼻炎の診断には鼻内所見、鼻汁中好酸球検査などが有用である。すなわち耳鼻咽喉科との連携が早期の診断、治療に必要であるといえよう。また保護者が自主的に小児科と耳鼻咽喉科を併診させる場合も多く、その際には併用薬剤のチェックも必要である。

小児アレルギー性鼻炎の長期予後について検討を行ってみると、自然治癒や改善は少なく多くはそのまま成人に移行していた⁵⁾。とくにスギ花粉症で顕著であり、対策が急がれる。アレルギー性鼻炎の根本対応を目指して、舌下投与による特異的免疫治療、プロバイオテックス、ワクチン開発などについて臨床試験が行われており、その効果に期待したい。

(参考文献)

- 1) 岡本美孝, 國井直樹, 他: 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 年度厚生労働省科学研修費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業報告書.
- 2) 山出晶子, 木村光明, 鶴田 悟, 他: スギ花粉特異的 IgE 抗体産生の低年齢化について. 日本小児科学会雑誌, 104 (1): 25-29, 2000.
- 3) 奥田 稔: 鼻アレルギー (改訂版), 医薬ジャーナル社, 大阪, 473-481, 2005.
- 4) 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 (改訂第 5 版), ライフ・サイエンス社, 東京, 2005.
- 5) 河野陽一, 下条直樹, 鈴木修一, 他: 小児期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. 平成 16 年度厚生労働省科学研修費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業報告書.

特集

Hygiene hypothesis
—アレルギー疾患研究の最前線—

米倉 修二

14. アレルギー疾患のワクチン療法

Yonekura Shuji
米倉 修二Okamoto Yoshitaka
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

はじめに

アレルギー性鼻炎に対する現行の治療法は、抗原回避と薬剤による対症療法が主である。抗原を直接注射する抗原特異的免疫療法は、今のところ長期緩和または治癒を期待できる唯一の方法である。しかし、頻回の通院が必要なこと、まれながらアナフィラキシーショックを起こすことがあり、患者負担が大きく、かつ治癒率は必ずしも高くない。そこで、安全で負担が少なく根本的に病気を治癒させることのできる治療法が切望されている。

本稿では、今後の臨床応用に向けて最も研究が進んでいると考えられている代表的なワクチン療法(DNA免疫療法、免疫制御リポソームによる治療、BCGワクチン療法)について概説する。

DNA免疫療法

I型アレルギー疾患の治癒の根底には、Th1/Th2サイトカインの産生のdysregulationがあるとされ、Th1サイトカインの産生増強を誘導することで、病態の改善を図ろうとする取り組みが考えられている。代表的I型アレルギーであるスギ花粉症に、Th1型反応を誘導するDNA免疫療法としてDNAのCpG配列を利用した方法が検討されている。すなわち、バクテリア由来DNAには、メチル化されていないAACGTTなどの配列がある。この配列の5'側に2個のプリンと3'側に

2個のピリミジンが配置されたCpGモチーフには、Th1型反応を誘導する強いアジュバント能がある^{1,2)}。このCpGモチーフは、NK細胞やマクロファージ、樹状細胞、B細胞を活性化し、IFN- α 、 β 、 γ やIL-12の産生を促進する。これらのサイトカインにより、抗原特異的Th1型反応が誘導されることが期待される。

現在のところ、抗原特異的なDNA免疫療法は大きく分けて次の2つがある。①CpGや抗原をコードするDNA配列を含むプラスミドを作製し、これを接種する遺伝子免疫療法と、②CpGモチーフをアジュバントとして抗原に結合させて、これを投与するアジュバント免疫療法である。

Cry j 1 cDNAを組み込んだDNAワクチン

阪口らは、主要アレルゲンであるCry j 1³⁾のcDNAを、サイトメガロウイルスのエンハンサー、およびチキン β アクチンのプロモーターを有する発現ベクターpCAGGSに組み込んで、DNAワクチン(pCACJ1)を作製した⁴⁾。pCACJ1ワクチン投与マウス由来の脾T細胞は、*in vitro*においてCry j 1蛋白の存在下、IFN- γ を産生したが、IL-4の産生は認められなかった(図1A)⁵⁾。また、DNAワクチンを投与したマウスにおいて、Th1型T細胞が誘導するIgGのサブクラス、IgG2aの産生が観察された(図1B)⁵⁾。

さらに、マウスにDNAワクチンを投与した後に、Cry j 1蛋白とアラムを投与した場合のCry j 1特異的IgEの産生を調べた。pCACJ1ワクチン投与群では、

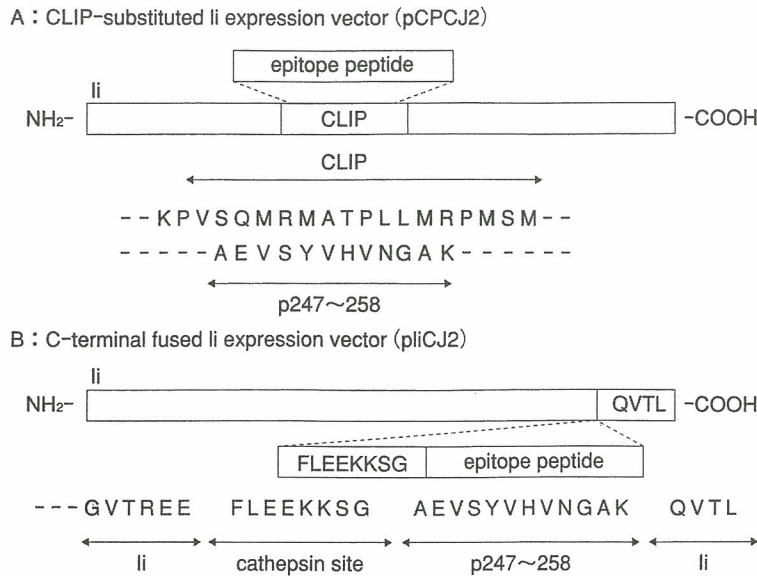


図2 T細胞エピートープ遺伝子をIi変異体に組み込んだDNAワクチン
 A : I鎖のCLIP領域を、スギ花粉抗原であるCry j 2上のT細胞エピートープ(p247~258)で置換したIi変異体を発現するDNAワクチン(pCPCJ2).
 B : 同じT細胞エピートープをC末端側に融合したIi変異体を発現するDNAワクチン(pliCJ2). (文献5より引用)

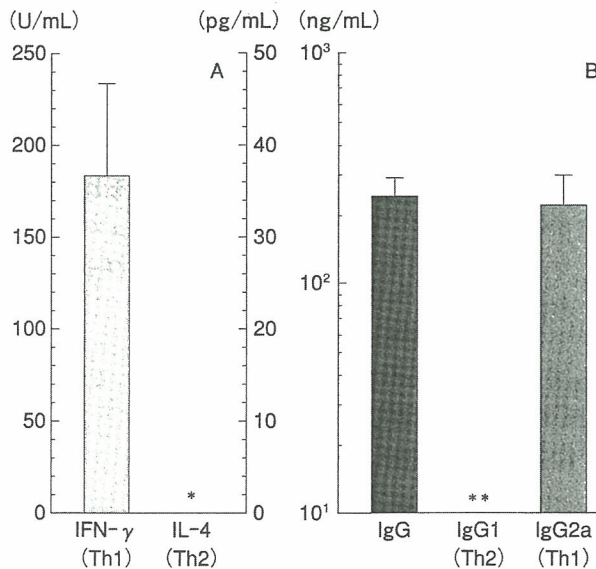


図1 DNAワクチン投与マウスにおける免疫反応
 A : サイトカイン産生 (*in vivo*). 培養上清中のIFN- γ およびIL-4量をELISA法により測定した。* : IL-4 < 2 pg/mL.
 B : 特異抗体の産生 (*in vivo*). 血清中のCry j 1特異的IgG, IgG1およびIgG2aをELISA法により測定した。** : IgG1 < 5 ng/mL. (文献5より引用)

phosphate buffered saline (PBS) を投与あるいはブランクベクターであるpCAGGSを投与したコントロール群に比較して、Cry j 1特異的IgE産生の低下が認められた。pCACJ1ワクチン投与によりCry j 1特異的Th1型反応が誘導され、IgE抗体の産生が抑制されたと考

えられる。上述の結果は、スギ花粉症の予防および治療におけるDNAワクチンの有用性を示唆するものである。

●●● Cry j 2のT細胞エピートープ遺伝子を組み込んだ遺伝子免疫療法

外来抗原は抗原提示細胞に取り込まれた後、分解され、抗原ペプチド(T細胞エピートープ)に分解される。インバリエント(Ii)鎖によってエンドソームに導かれたMHC class II分子とペプチドは結合し、T細胞へ抗原提示される。阪口らは、Ii鎖のCLIP領域をスギ花粉抗原であるCry j 2⁶⁾上のT細胞エピートープに相当する、ペプチド(p247~258)で置換したIi変異体を発現するDNAワクチン(pCPCJ2)を作製した(図2A)^{5,7)}。すなわち、副作用を誘導せずに抗原に対するTh1細胞の応答を特異的に誘導するDNAワクチンを構築するために、Ii鎖遺伝子の利用を試みたものである。

pCPCJ2 DNAワクチンを筋注投与したBALB/cマウス由来の脾CD4陽性T細胞は、*in vitro*の条件下でこのペプチドに対し増殖応答およびIFN- γ 産生応答を示した。*In vivo*においても、あらかじめpCPCJ2を筋注投与してCry j 2とアラムで感作したマウスでは、Cry j 2に対するIgE抗体反応の抑制が認められた(図3)⁵⁾。さらに、ヒスタミン遊離反応の抑制も確認された。

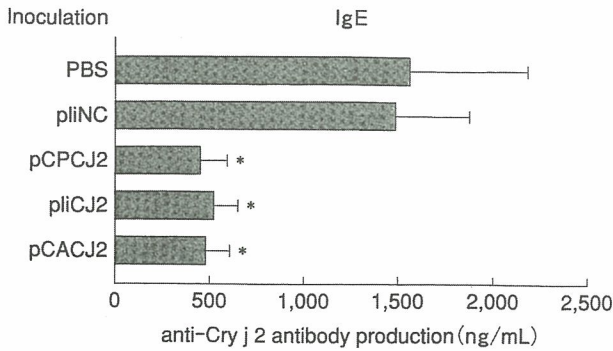


図3 DNAワクチン投与マウスにおけるIgE産生の抑制効果

pliNC: Ii鎖だけ組み込んだプラスミド。

pCACJ2: Cry j 2の抗原遺伝子を発現ベクター-pCAGGSに組み込んだDNAワクチン。

*: $p < 0.01$ vs. PBSまたはpliNC群。 (文献5より引用)

同様に、T細胞エピトープ(p247~258)をC末端に融合したIi変異体を発現するDNAワクチン(pIiCJ2)(図2B)⁵⁾を投与した場合は、pCPCJ2の筋注投与により得られたIgE産生抑制活性とほぼ同程度であった。これらのDNAワクチン投与により、抗原特異的T細胞、特にTh1細胞が誘導され、Th2型反応の抑制が認められた。

CpGを用いたアジュバント免疫療法

Razらは、ブタクサ花粉の主要抗原であるAmb a1にCpGを結合させたワクチンを作製し、マウスに投与した⁸⁾。Amb a1にCpG結合させたワクチン投与群は、対照群に比較してAmb a1特異的IgE抗体産生を抑制することが確認された。さらに同グループで、ヒト用のAmb a1にCpGが付加されたDNAワクチンも作製され⁹⁾、ブタクサ花粉症での治療用のDNAワクチンの臨床効果が報告されている¹⁰⁾。

阪口らも、既に新たなスギ花粉症の治療法の確立を目的として、スギ花粉主要抗原であるCry j 1にCpGモチーフを含むDNAを結合させたワクチンを作製した¹¹⁾。このワクチン接種群(Cry j 1-CpG)では、コントロール群に比べ、Cry j 1-アラム投与を2回行ってもCry j 1特異的IgEの産生が有意に抑制された。マウスを用いた動物実験においてCpG結合スギ花粉抗原は、免疫治療ワクチンとしての有効性が示唆された。今後、一定規模の臨床試験が期待されるが、自己免疫疾患の誘導といった副作用の危惧、開発コストなどから、スギ花粉症に対するCpGアジュバント免疫療法の開発は必ずしも順調ではない。

免疫制御リボソームによる根本治療

アレルギー疾患の病態にはTh1/Th2サイトカインのdysregulationのみではなく、近年、調節性T細胞の異常が存在することが指摘されて、調節性T細胞の機能を亢進させることで一種の寛容を誘導する取り組みが期待されている。調節性T細胞としてCD4陽性CD25陽性T細胞、Tr1細胞、Th3細胞とともにNKT細胞があるが、NKT細胞は同一細胞の表面にT細胞レセプター(TCR)とNK細胞レセプター(NKR)とともに発現するユニークな細胞である。NKT細胞のTCRは限定された α 、 β 鎖(ヒトではV α 24,V β 11)から構成され、認識する分子もMHCクラスI類似のCD1d分子である。糖脂質の1つである α -ガラクトシルセラミド(α -GalCer)をCD1dに提示することで、NKT細胞を特異的に活性化できることが明らかになっている。NKT細胞は、活性化によりIFN- γ 、IL-4、IL-10などの様々なサイトカインを産生し、自然免疫系から獲得免疫系へ橋渡しをする役割をもつことが報告されているが、同時に抗原特異的Tregの分化と免疫寛容誘導に重要な役割をもつことも示されている¹²⁾。Kojorらは、 α -GalCerをマウスに頻回投与することによってNKT細胞からのIL-10産生が増強され、IL-10産生Tregが誘導される可能性を示している¹³⁾。

石井らは、 α -GalCerの頻回投与によってV α 14NKTの機能が変化する現象を、さらに効率よく誘導する方法として α -GalCer含有リボソーム(免疫制御リボソーム)を考案した。また、最終的な抗原特異的Tregの分化・増殖を誘導する目的から、リボソーム内にOVA抗原を封入した免疫制御リボソームを作製した。*In vitro*において免疫制御リボソームは、V α 14NKT細胞のIL-10産生を選択的に誘導している可能性が示唆され、*in vivo*での効果が期待されている。

しかし、他方でNKT細胞のアレルギー発症や増悪への関与を示す検討結果も報告されている。 α -GalCerのマウス鼻内投与はTh2サイトカイン産生を誘導し、感作を亢進すること、NKT細胞欠陥マウスでは卵白アルブミンによる気道過敏性は誘導されないといった報告¹⁴⁾があり、ヒトでも喘息患者の下気道のCD4陽性CD3陽性T細胞の60%はNKT細胞であり、Th2サイトカイン産生がみられ、気道過敏性形成に関与するとしたAkbariらの報告がある¹⁵⁾。NKT細胞は強力な抗腫瘍効果をもつが、気道アレルギーでの役割について今後の説明が注目される。



BCG接種を用いた花粉症の病態制御の 試み

結核菌は、マクロファージのファゴゾーム内で生存する細胞内寄生菌である。結核患者のリンパ球や結核感染マウスのリンパ球を用いた解析から、結核免疫の主なエフェクター細胞はTh1細胞であり、産生されたIFN- γ やTNF- α がエフェクター分子として働くことがわかっている¹⁶⁾。また、自然免疫系受容体toll-like receptor (TLR)は、細菌成分、ウイルス、DNAやRNAなどをパターン認識する受容体で、マクロファージや樹状細胞に発現し、活性化するとIL-12産生を誘導する。さらに、TLRの活性化は、ナイーブT細胞からTh1細胞の分化誘導に重要であることが示されている¹⁷⁾。また、BCG接種によりIL-12を産生する樹状細胞が増殖し、NKT細胞が活性化することも示されており¹⁸⁾、NKT細胞を介した制御も機序として考えられている。

現在、BCG接種によるI型アレルギー反応の制御を目指した基礎研究が、いくつかのグループにおいて行われている。千葉大のグループでは、スギ花粉症患者ボランティアである30~60歳代の男女6名の患者にBCGワクチン接種を行った。乾燥BCGワクチン(日本ビーシージー製造株式会社)を初回接種時40 mg/mL、2回目以降8 mg/mLの低濃度とし、3~4カ月ごとに上腕外側に管針を用いて皮下注射した。この濃度は通常摂取量の約3分の1から10分の1の量である。BCG接種前に毎回採血を行い、血清IgE値、スギ花粉IgE抗体量を測定したところ、低濃度BCG接種直後から、血清総IgEおよびスギ花粉特異的IgE量はともに低下傾向を示した。この結果を基に、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターとわれわれは、2004年からスギ花粉症患者約150名に対してBCGワクチン接種を用いた臨床試験を行っている。現在臨床評価の結果を解析中である。



おわりに

アレルギー疾患の制御に種々のワクチン治療が検討されているが、臨床開発、実用までには多大の費用と年月が必要である。しかし、ワクチン開発は一方でアレルギー病態の解明と表裏一体ともいえ、また、アレルギー患者の増加から、根本治療の開発は社会から切望されている。今後は、臨床に目を向けたトランスレーショナルリサーチをさらに発展させていくことが、

臨床医にも基礎研究者にも必要である。



文献

- 1) Yamamoto S, et al : Unique palindromic sequences in synthetic oligonucleotides are required to induce IFN and augment IFN-mediated natural killer activity. J Immunol 1992 ; 148 : 4072-4076.
- 2) Roman M, et al : Immunostimulatory DNA sequences function as T helper-1-promoting adjuvants. Nat Med 1997 ; 3 : 849-854.
- 3) Yasueda H, et al : Isolation and partial characterization of the major allergen from Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen. J Allergy Clin Immunol 1983 ; 71 : 77-86.
- 4) Toda M, et al : Inhibition of immunoglobulin E response to Japanese cedar pollen allergen (Cry j 1) in mice by DNA immunization : different outcomes dependent on the plasmid DNA inoculation method. Immunology 2000 ; 99 : 179-186.
- 5) 阪口雅弘 : スギ花粉症におけるDNA療法. 医学のあゆみ 2006 ; 216 : 388-392.
- 6) Sakaguchi M, et al : Identification of the second major allergen of Japanese cedar pollen. Allergy 1990 ; 45 : 309-312.
- 7) Toda M, et al : DNA vaccine using invariant chain gene for delivery of CD4⁺T cell epitope peptide derived from Japanese cedar pollen allergen inhibits allergen-specific IgE response. Eur J Immunol 2002 ; 32 : 1631-1639.
- 8) Tighe H, et al : Conjugation of immunostimulatory DNA to the short ragweed allergen Amb a 1 enhances its immunogenicity and reduces its allergenicity. J Allergy Clin Immunol 2000 ; 106 : 124-134.
- 9) Marshall JD, et al : Immunostimulatory sequence DNA linked to the Amb a 1 allergen promotes TH1 cytokine expression while downregulating TH2 cytokine expression in PBMCs from human patients with ragweed allergy. J Allergy Clin Immunol 2001 ; 108 : 191-197.
- 10) Cretios PS, et al : Enhanced IL-10 secretion by PBMC during the ragweed season : effect of AIC immunotherapy vs placebo. J Allergy Clin Immunol 2003 ; 111 : S201.
- 11) Kaburagi Y, et al : Suppression of specific IgE to Japanese cedar pollen allergen (Cry j 1) in mice immunized with CpG oligodeoxynucleotide-conjugated Cry j 1. (in preparation)
- 12) Sonoda KH, et al : NKT cell-derived IL-10 is essential for the differentiation of antigens-specific T regulatory cells in systemic tolerance. J Immunol 2001 ; 166 : 42-50.
- 13) Kojo S, et al : Induction of regulatory properties in dendritic cells by V α 14 NKT cells. J Immunol 2005 ; 175 : 3648-3655.

- 14) Kim JO, et al : Asthma is induced coadministration of allergen and natural killer T-cell ligand in a mouse model. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; **114** : 1332-1338.
- 15) Akbari O, et al : CD4⁺ invariant T-cell-receptor + natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006 ; **354** : 1117-1129.
- 16) Takatsu K, et al : The immunogenic peptide for Th1 development. *Int Immunopharmacol* 2003 ; **3** : 783-800.
- 17) Akira S, et al : Toll-like receptors : critical proteins linking innate and acquired immune response. *Ann Rev Immunol* 2001 ; **2** : 675-680.
- 18) Taniguchi M, et al : The regulatory role of V α 14 NKT cells in innate and acquired immune response. *Ann Rev Immunol* 2003 ; **21** : 483-513.

Vaccination for Allergic Rhinitis

Shuji Yonekura and Yoshitaka Okamoto*

*Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University

The prevalence of allergic disease has been increasing and development of vaccine therapies which have the potentials to cure allergic disease over long term are expected. In this brief review, we introduced the DNA vaccine with CpG motif, the immunoregulatory vaccine with liposome containing α -galactosylceramide and BCG vaccine.

小児のアレルギー疾患のなかでのアレルギー性鼻炎

米倉 修二 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

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

■はじめに

一般に小児のアレルギー性鼻炎の多くは通年性であり、ハウスダスト、ダニが原因であることが多い。しかし、以前は成人の病気と考えられていたスギ花粉症であるが、近年小児における有病率の増加が目立っている。アトピー素因をもつ小児が、成長とともに臓器を変えながらアレルギー疾患を発症するというアレルギーマーチの概念はよく知られている(図1)。しかし現在では、従来考えられていたよりも低年齢でアレルギー性鼻炎を発症していることが示されている¹⁾。その原因として抗原の増加、大気汚染の影響、感染症罹患といった環境因子、さらには遺伝子要因の複雑な関与があげられている。

■小児アレルギー疾患とアレルギー性鼻炎

小児アレルギー性鼻炎の場合には、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息との合併の頻度が高い。2004年より千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来では、小児科と協力してアレルギー疾患で通院している患児を対象に、アレルギー性鼻炎の診断と経過観察を行っている。鼻症状の有無にかかわらず、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息で通院中の患児全例について、耳鼻咽喉科で詳細な問診、鼻内所見、鼻汁好酸球検査を行い、正確な診断をもとにその実態を調査している。

喘息などアレルギー疾患のアレルギー性鼻炎合併率にはさまざまな報告があるが、検討対象とした患者構成、地域、診断法などにより結果は異なっている。われわれが行った2004～2006年の検討では、喘息患児43例(平均5.3歳)のうち29例(67.4%)がアレルギー性鼻炎を合併しているとの結果であった(図2)。また気管支喘息を合併していない食物アレルギーおよびアトピー性皮膚炎患児35例(平均2.8歳)の検討では19例(54.3%)がアレルギー性鼻炎を合併していた(図3)。今回アレルギー性鼻炎と診断された患児のなかには、担当医、保護者ともに鼻炎に気づいていない症例も少なくなかった。この検討からも、以前考えられていたより小児アレルギー性鼻炎は増加しており、さらに低年齢で発症しているケースが増えていることがわかる。

■症例検討

2004～2006年にかけて受診したアレルギー性鼻炎を合併していない食物アレルギーおよびアトピー性皮膚炎で、2年間の経過を追った小児患者のうち代表的な症例を呈示する(表1)。

1. アレルギー性鼻炎を発症していない症例 (症例1, 2)

症例1は食物アレルギーを発症し、食物抗原に対し

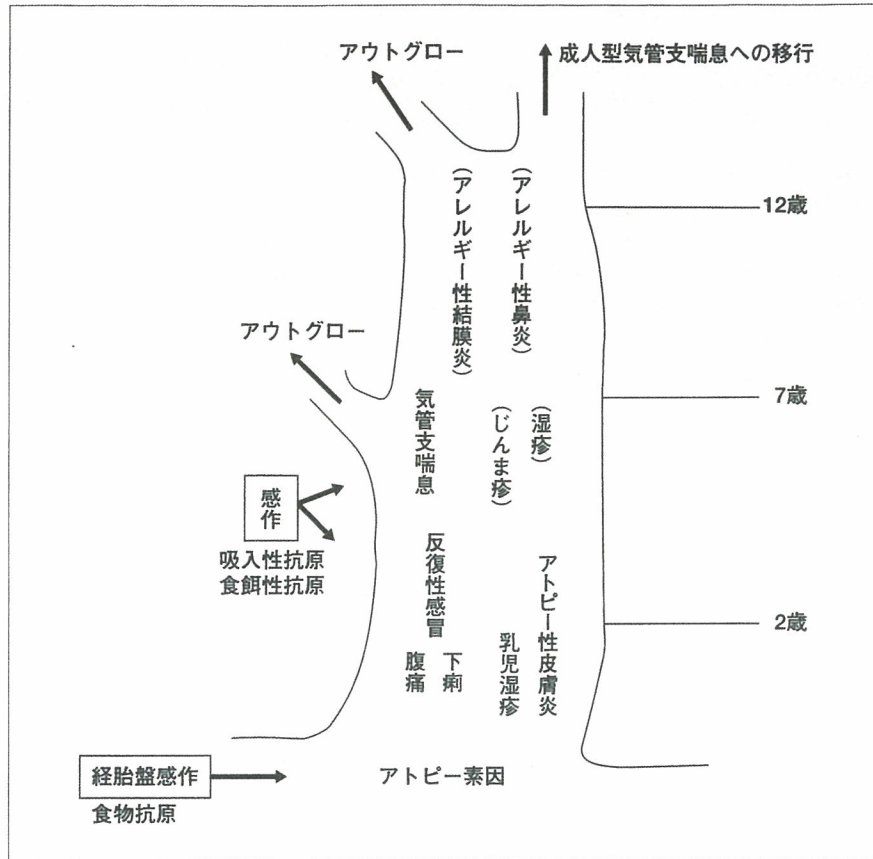


図1 アレルギーマーチの概念

(馬場 実：アレルギーマーチの臨床，メディカルレビュー社，p.11，1992より改変引用)

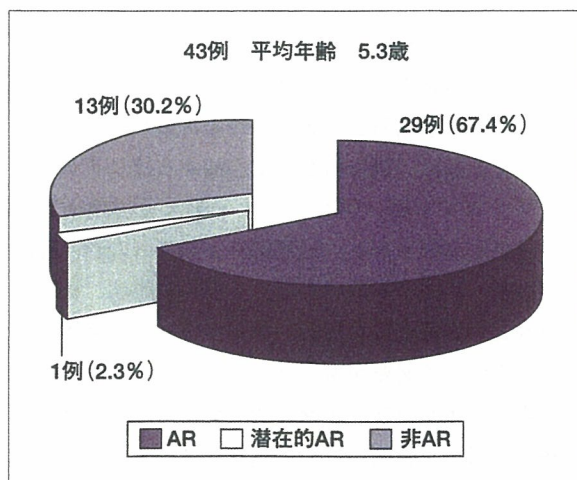


図2 喘息患児におけるアレルギー性鼻炎 (AR) の合併率

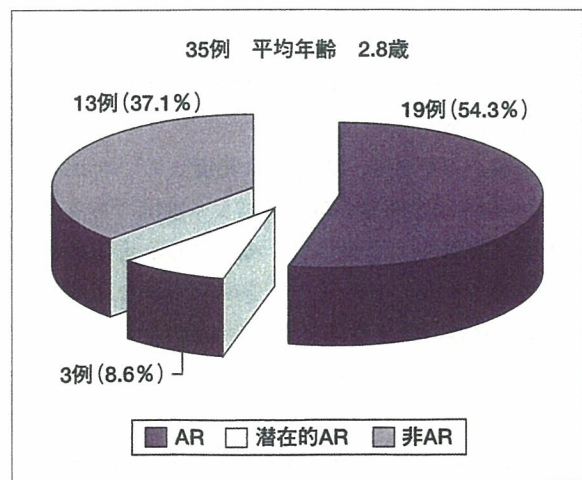


図3 食物アレルギーおよびアトピー性皮膚炎患児(喘息なし)におけるアレルギー性鼻炎 (AR) の合併率

表1 食物アレルギーおよびアトピー性皮膚炎患児の2年間経過後のアレルギー性鼻炎（AR）発症の有無

症例	年齢	AR 診断	AR 症状	AR 所見	鼻汁好酸球検査	特異的 IgE 抗体・クラス			
						ハウスダスト	ダニ	スギ	食物抗原
1	3(1)	未発症	なし	なし	-(1)	0(0)	0(0)	0(0)	卵白3(4)
2	5(3)	未発症	なし	なし	-(1)	3(3)	3(3)	3(4)	卵白6(6)
3	4(2)	潜在性	なし	あり	+(1)	3(0)	3(0)	1(0)	小麦3(3)
4	5(3)	潜在性	なし	あり	+(1)	5(4)	6(5)	3(3)	卵白4(3)
5	3(1)	発症	あり	明らかにあり	++(1)	6(4)	6(5)	3(3)	卵白5(5)
6	5(3)	発症	あり	明らかにあり	-(1)	5(4)	6(3)	2(1)	卵白3(3)

() 内は初診時の年齢および検査結果を示す。

て抗体産生を認めているが、吸入抗原に対しては現在も抗体産生を認めていない。将来、吸入抗原に対する抗体産生がみられる可能性が高く、アレルギー性鼻炎の発症も危惧される。また症例2のように吸入抗原に対する抗体が陽性だが、2年間でも抗体価は横ばいで、アレルギー性鼻炎を発症していない症例もある。

2. 潜在的にアレルギー性鼻炎があると考えられる症例 (症例3, 4)

鼻内所見でアレルギー性鼻炎の存在が疑われ、鼻汁好酸球陽性、吸入抗原に対する特異的 IgE 抗体陽性でありながら、いまだ鼻症状が明らかでない症例である。現在は潜在的にアレルギー性鼻炎が存在している可能性もあり、今後明らかな発症が危惧される。

3. 2年間にアレルギー性鼻炎を発症した症例 (症例5, 6)

初診時、アレルギー性鼻炎は発症していなかったが、2年間の経過観察の間に発症した症例である。いずれも非特異的 IgE 抗体価、特異的 IgE 抗体価の上昇を認めている。アレルギー疾患をもった症例のうち、特に抗体価の上昇を認める際にはアレルギー性鼻炎の発症に注意する必要があるのかもしれない。

■小児アレルギー疾患の病診・診診連携

アトピー性皮膚炎、気管支喘息が小学校高学年頃から自然寛解がみられる傾向に対して、花粉症を含むア

レルギー性鼻炎における自然寛解は非常に少なく、多くは改善がないまま、あるいは悪化して成人へ移行している。一方、気管支喘息とアレルギー性鼻炎とのかかわりは見直されつつあり、別々の疾患として扱うよりも、むしろ「One airway, one disease」として互いの機能的連携に配慮しながら治療に当たるべきであるとの提言もなされている。アレルギー性鼻炎と気管支喘息の合併例では、重症度が相関することが多い。またアレルギー性鼻炎の治療で、鼻症状がよくコントロールされている喘息患者などでは、アレルギー性鼻炎の治療をしていない患者と比較して、喘息症状の改善が認められるという²⁾。

鼻症状で小児科を受診する症例も多いと考えられるが、アレルギー性鼻炎の診断には鼻内所見、鼻汁好酸球検査などが有用である。すなわち耳鼻咽喉科との連携が早期の診断、治療に必要といえよう。また保護者が自主的に小児科と耳鼻咽喉科を併診させる場合も多く、その際には副作用を防ぐ意味から抗ヒスタミン薬、ステロイド薬、マクロライド薬など併用薬剤のチェックも必要である。臓器別にそれぞれの科の専門医が診察、治療するだけでなく、互いに病状、検査、処方などの情報交換を行い、アレルギー疾患全体として治療を考える必要がある。

最近、スギ花粉症が新聞、雑誌などで取り上げられる機会が増え、世間の関心も高まっている。また前述したように小児のアレルギー性鼻炎は改善がないまま多くは成人へ移行してしまい、長期にわたり苦しむこ



とになる。アレルギー性鼻炎の根本治療を目的に小児の紹介を受けるケースも増えている。現在、主に治療として行われているのは皮下注射による抗原特異的免疫療法であり、アレルギー性鼻炎を治癒させることのできる唯一の治療法である。しかし、長期の通院が必要であること、痛みを伴うこと、まれながらアナフィラキシーショックなどの副作用もあり、途中で治療を中断する症例も少なくない。また、その効果は治療を最後まで完遂できれば約70%に改善を認めるが、症状の改善を認めない症例もある³⁾。当科では6歳以上を対象に治療を行っているが、本人と保護者に十分にインフォームドコンセントを行ったうえで、治療を選択している。アレルギー性鼻炎の根本治療をめざして、舌下免疫療法、プロバイオテクス、ワクチン開発などについて臨床試験が行われており、その効果に期待したい。

■おわりに

小児のアレルギー性鼻炎の診断と他のアレルギー疾患の関連について概説した。従来考えられていた以上に低年齢での発症も多くみられ、気管支喘息のみならず、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎の患児にも高

い合併率がみられる。さらに副鼻腔炎、滲出性中耳炎、鼻出血などの合併も多く、加えて小児アレルギー性鼻炎患者の多くは改善しないまま成人に移行してしまう。小児アレルギー性鼻炎も含め、小児アレルギー疾患の治療には耳鼻咽喉科、小児科をはじめ他科との連携が重要であり、また保護者にもその啓蒙が必要であろう。

参考文献

- 1) 河野陽一, 下条直樹, 鈴木修一, 他: 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. 平成16年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告書
- 2) 岡本美孝: アレルギー性鼻炎と気管支喘息—“One airway, one disease”の考え方. 臨床と薬物治療 22(10):915-918, 2003
- 3) 岡本美孝, 堀口茂俊, 米倉修二, 他: 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・治療研究事業研究報告書

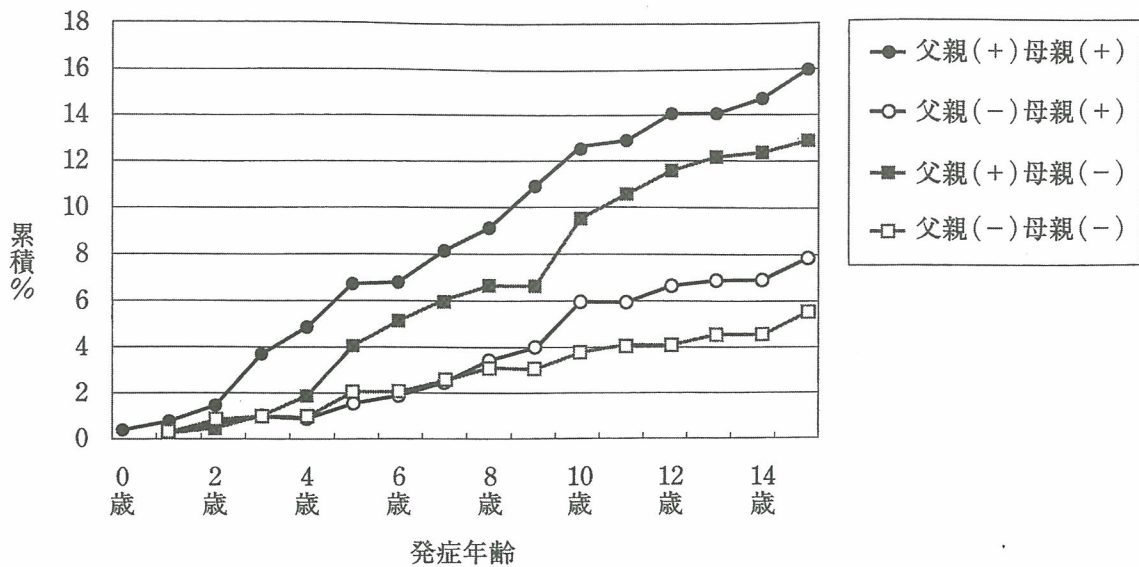


図1 親のアレルギー歴の有無による小児アレルギー性鼻炎の発症年齢の違い (アレルギー性鼻炎305例中)

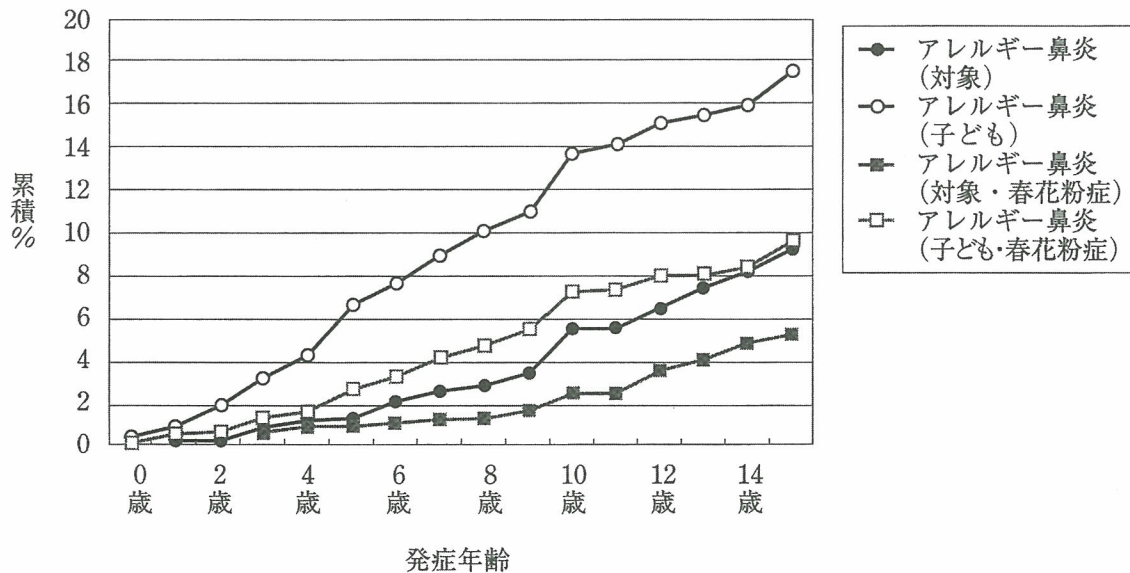


図2 世代の違いによる累積発症年齢

る子どものアレルギー性鼻炎発症率を検討したところ、最も高かったのは、両親ともに発症歴がある場合で57.4%，次いで父親のみ発症がある場合で44.8%，母親のみ発症がある場合の44.1%，両親ともに発症歴がない場合は26.7%であった。両親ともに発症歴がある群はいずれの群に比べても発症率が有意に高く、父親または母親のいずれかに発症がある群は両親ともに発症がない群に比べて有意に高いことがわかった。しかし、父親のみ発症がある群と母親のみ発症がある群では発症率に

差はなく、先行研究とは違った結果になった。

同じ調査結果から、両親ともに発症歴がある場合では、いずれかの親に発症、両親ともに発症歴がない場合に比べて低年齢で発症する傾向にあり、3歳でまず第1の発症ピークにあることがわかった。一方、両親ともに発症歴がない場合は子どもが花粉症を発症する年齢は学童期以降となる傾向にあった(図1)。また、親の世代と子どもの世代との間で、15歳までにアレルギー性鼻炎を発症した割合と、

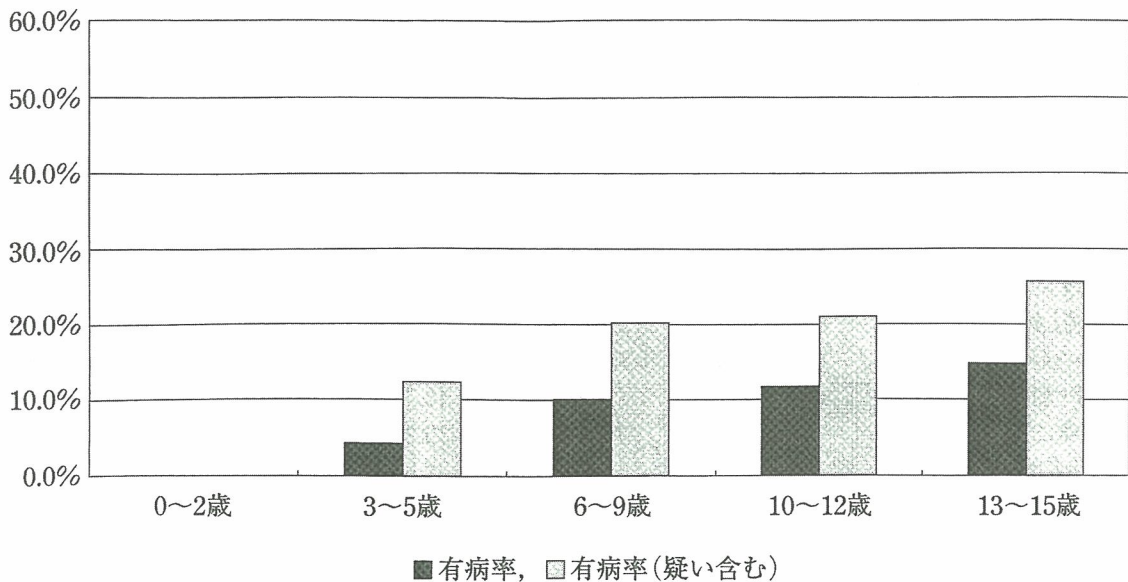


図3 小児の花粉症の有病率

花粉症を発症した割合を比較したところ、アレルギー性鼻炎では、親の世代では約9%であったのに対し、子どもの世代では約17%、花粉症のみで見ても、約5%に対して約10%であった(図2)。現在の子どもの世代で発症年齢が低くなっているのは間違いない。発症が早いだけで、発症率そのもののピークは変わらないという解釈も成り立つが、今後増加する可能性も高い。低年齢の発症ではアレルギー性鼻炎の自然寛解が小児ではほとんどなく、前年例でも5%以下と少ないことを考えると小児の発症ではアレルギー性鼻炎の罹病期間が成人での発症より長期化していることが考えられる。

奥田の全国調査ではスギ花粉症の有病率を見ているが、その疫学調査は1万人を対象とした今までにない大規模なものであった。回収率も56%と全国規模のアンケート調査としては良好で、その結果も期待できるものであった。その調査によると地域別では東北13.7%、北関東21.0%、南関東23.6%、東海28.7%、北陸17.4%、甲信越19.1%、近畿17.4%、四国16.9%、中国16.4%、九州12.8%で北海道、沖縄はごく少ない有病率であり、地域の花粉飛散数と相関関係にあることが分か

る³⁾。小児を15歳以下と定義し、この全国調査によるスギ花粉症有病率は10.2%で、3歳から5歳まで4.5%、6歳から9歳まで10.5%、10歳から12歳まで12.1%、13歳から15歳まで15.1%の有病率があり、年齢が進むにつれて、有病率は上昇する傾向にあった(図3)⁴⁾。これも小児で発症したアレルギー性鼻炎はほぼ全症例成人へ移行することを示し、さらに小児で未発症のスギ花粉症を含むアレルギー性鼻炎が徐々に発症してくることを示している。

II. 小児アレルギー性鼻炎の QOL

小児アレルギー性鼻炎が小児の生活に及ぼす影響を調べるためにインターネットでの調査を行った。QOLは2002年に成人で標準化された花粉症のQOL調査票に基づいてアンケートを行った。このアンケートでは花粉症患者では日常生活、精神生活に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悪化はしておらず、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(図4)。QOLが悪化していない小児は花粉症に対して放置される傾向にあり、抗原防御をし

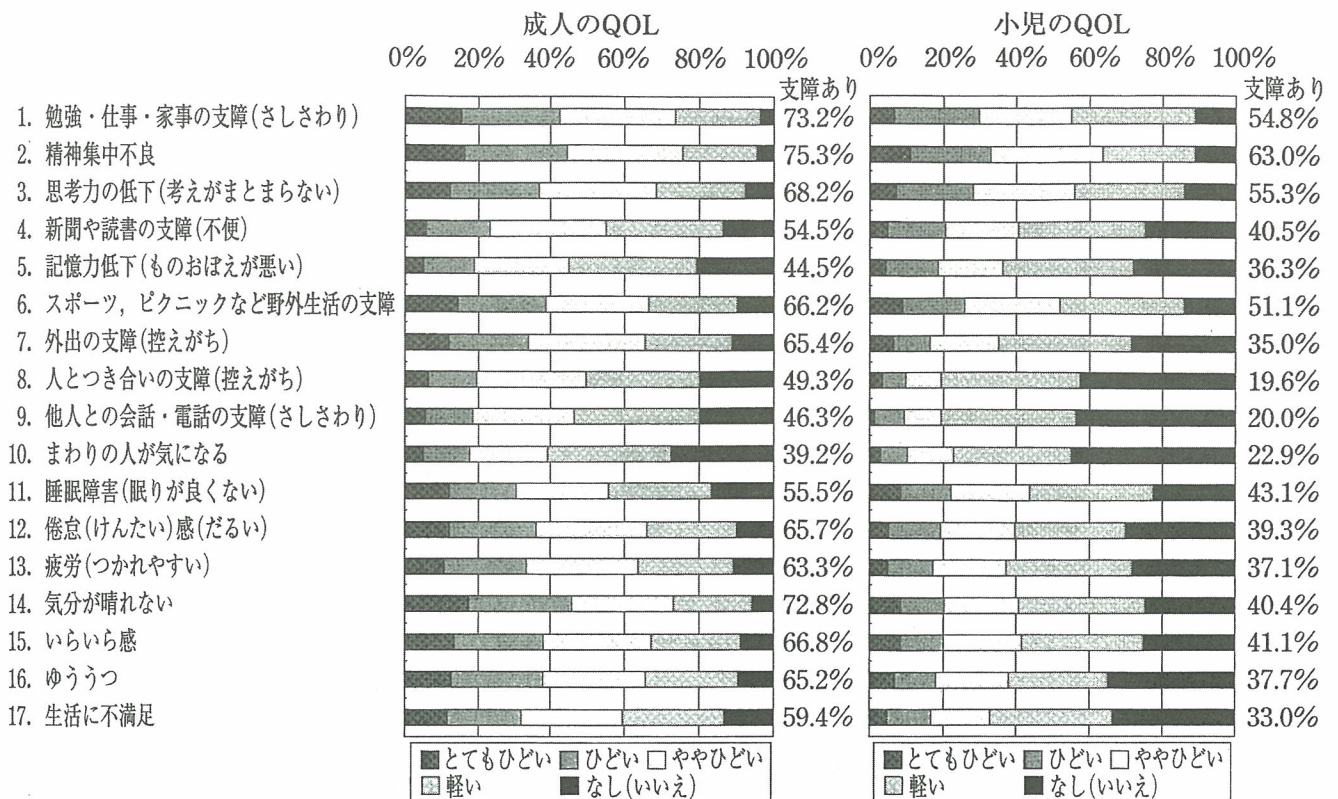


図4 成人と小児のQOL

ないため特異的 IgE が徐々に増加する。このため成人での QOL 悪化につながるものと考えられる。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ことが 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⁵⁾。

Ⅲ. 小児アレルギー性鼻炎の診療、特に治療について

小児アレルギー性鼻炎の診断を行う際は、子どものしぐさに特に注目しなければならない。鼻を吸っている動作と口呼吸の動作を鼻閉症状の指標として見逃さないように注意する。花粉症を診断する際には、通年性アレルギー性鼻炎より粘膜の癢痒感が強いので、成人ではあまり見られない鼻をこすっているしぐさや目をこすっているしぐさなども見逃さないよう注意する(図5)。また通年性アレルギー性鼻炎を単独で発症しているのか、花粉症を合併しているのか、あるいは花粉症を単独で発症しているのか、多種類の抗原に感

作しているのかなどを見極めることも重要である。このような診療の中から疑われる抗原を選出し、皮膚テスト(スクラッチテスト、皮内テスト)や特異的 IgE 検査を行う。小児では採血で血清が少ししか取れないケースもあり、また皮膚テストを嫌がる傾向もあるため、可能性のある抗原を絞る問診は重要である。またこれに加え、診療している現在、アレルギー反応が局所に存在するかどうか鼻汁中好酸球検査は有用である。

薬物治療については、経口薬と点鼻薬を中心に処方している。経口薬では、ケミカルメディエーター遊離抑制薬や第2世代抗ヒスタミン薬などのドライシロップタイプをおもに用いている。薬剤の飲みやすさと、抗ヒスタミン薬服用による眠気の副作用の影響が少ないことを考慮して薬剤を選択している。経口ステロイド薬の処方を行っていないが、用いる場合は短期間に限定すべきとしている。ステロイド点鼻薬も処方することがある⁶⁾。

経口薬の場合は患児が薬剤の服用をいやが



図5 小児のアレルギー性鼻炎の特徴

ることは少ないが、点鼻薬では患児によって好き嫌いが激しく、一度でも点鼻薬がいやになったらその後は決して服用しない場合が多い。患児がはじめて点鼻薬を服用するときは、小児に薬剤の使い方について具体的に説明して理解させることが重要である。あまり多くはないが、点鼻薬服用により液だれする場合についても注意が必要で、薬物量を成人の半量で処方するなどの工夫をしている。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よい。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。これらの観点から幼児～学童のスギ花粉症を考えると初期治

療はすべての症例に当てはまるとは考えにくい。また実際的にも幼児～学童のスギ花粉症の初期治療では小児に使用できるアレルギー治療薬が少ないため、成人ほど薬物治療のバリエーションを増やすことができない。

前述の奥田が行った全国調査の15歳以下の小児では薬剤での花粉症治療を受けている率は低く、花粉症による日常生活の支障もほとんどない⁴⁾。このため幼児～学童のスギ花粉症の初期治療のポイントはその適応を十分に考えて行わなければならない。一般的に前年度の症状が中等症以上で、生活に支障のあった症例が初期治療の適応となる。しかし小児、特に幼児の場合、花粉症の4大症状である「くしゃみ」、「鼻水」、「鼻づまり」、「目のかゆみ」のうち、はっきりと症状が分かるのはよく擦るため「目のかゆみ」のみである。

表 質問票

1. 減感作療法はいつからいつまで行っていましたか？
__歳から__年間（ハウスダスト、スギ、両方：該当するものを○で囲んで下さい）
2. 減感作治療の効果はありましたか？
（ ）なかった （ ）とてもあった （ ）少しあった
3. 効果を認めた方で再発はありましたか？
（ ）なかった （ ）あった：開始__後から
4. この1年間にくしゃみ、鼻汁、鼻づまりといった鼻の症状はありますか？
（ ）ほとんどない （ ）1年中ある （ ）特定の季節のみ：春 夏 秋 冬
（○で囲んでください）
5. あるとされた方にお伺いします。平均するとどの程度の強さですか？
1日のくしゃみ回数：（ ）5回以下 （ ）5-10回 （ ）11回以上
1日の鼻をかむ回数：（ ）5回以下 （ ）5-10回 （ ）11回以上
鼻づまりの程度：（ ）ほとんどない （ ）時に鼻がつまり口で呼吸する
（ ）ほぼ1日中口で呼吸する
6. 鼻の症状の有無に関わらず目がかゆくなることがよくありますか？
（ ）ない （ ）1年中ある （ ）時々ある（__月頃）
7. いままでに運動をしたときも含めて胸がゼーゼー、またはヒューヒューいったことがありますか？
（ ）ない （ ）あった：
8. 最近1年間に運動をしたときも含めて胸がゼーゼー、またはヒューヒューいったことがありますか？
（ ）ない （ ）ある
9. アトピー性皮膚炎といわれたことがありますか？
（ ）ない （ ）ある：何歳頃ですか？__歳頃
10. 最近1年間にアトピー性皮膚炎の症状は
（ ）ない （ ）ある
11. 現在、医師からアレルギーの治療をうけていますか？
（ ）いる（喘息、鼻炎、結膜炎：○で囲んで下さい） （ ）いない
12. 検査にきていただけますか？
（ ）はい （ ）いいえ

くしゃみも外から見えるが、咳と区別ができないことがある。鼻水では重症度の決定に鼻をかむ回数が見られるが、幼児で鼻をかめる子どもを見つけることは現在ではたやすいことではない。鼻づまりも通年性と合併しているような症例では細かい症状を言うことはできないであろう。このように幼児の場合には症状を訴える能力が少なく、保護者が注意して観察しなければならない。我々のデータでは両親がどちらかでもアレルギーを持っている場合のアレルギー疾患の発症の割合は高く、このようなハイリスク児は十分観察し

発症を早期に知らなければならない。またハイリスク児が発症した場合には花粉症の悪化を防ぐ意味でも初期治療の適応と考えてよいのかかもしれない。

小児アレルギー性鼻炎では他のアレルギー疾患の合併も多いため、抗原特異的な免疫療法を治療の選択のひとつに加えることも有用であることが最近の論文で記載されている。花粉症の小児への免疫療法はその後の喘息発症を対照群より有意に減少させた PAT study が報告された⁷⁾。この検討に習って、我々も小児に対して免疫療法がアレルギー疾患の複

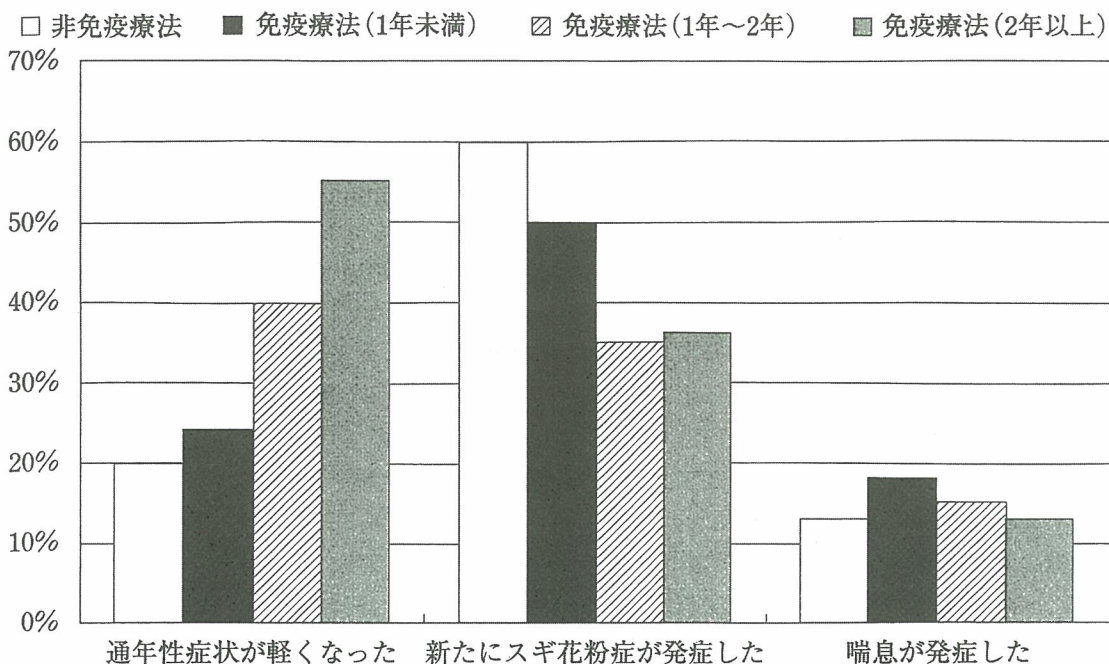


図6 免疫療法の早期介入でのアレルギー進展阻止

数化に予防的な有効性を持ったかどうかを検討した。1996年から2000年に当科でアレルギー検査を行った15歳以下の小児でハウスダスト抗原のみ陽性であった喘息のない症例(n=152)に対して質問票により鼻以外のアレルギーが発症したかどうかについて、千葉大学岡本教授作成の質問(表)を郵送法により行った。

この質問から免疫療法が小児において他の部位のアレルギーやスギ花粉症への進展阻止に寄与したかを検討した。郵送した152症例のうち63症例の返送があり、A群(免疫療法非施行)15症例、B群(1年未満の免疫療法)17例、C群(1年以上2年未満の免疫療法)20症例、D群(2年以上の免疫療法)11症例であった。そのデータから通年性アレルギー性鼻炎の症状の寛解率はA群20%、B群24%、C群40%、D群55%だった。スギ発症率はA群60%、B群50%、C群35%、D群36%であった。喘息発症はA群13%、B群18%、C群15%、D群18%であり、喘息発症における免疫療法の有用性はハウスダスト寛解効果やスギ発症抑制効果より少なかった(図6)。

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。小児における免疫療法はその後も引き続く、抗原特異的な症状の抑制はもとより、他の抗原(スギ花粉)によるアレルギー性鼻炎の発症を抑えることが明らかになった。小児では特に抗原特異性が高く、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考えられる。

しかし今回の検討からはPAT studyのような喘息への進展の阻止作用は明らかではなかった。今回の調査はレトロスペクティブな見当であり、PATスタディのようなプロスペクティブな検討を行い、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なければならない。

文 献

- 1) 大久保公裕, 奥田 稔: アレルギー性鼻炎のQOL. アレルギー科 15(1): 13~18, 2003
- 2) 大久保公裕: 小児期アレルギー性鼻炎(花粉症)の長期予後. アレルギー・免疫 11: 72~77, 2004
- 3) Okuda M: Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. Ann Allergy

Asthma Immunol 91 : 288~296, 2003

- 4) Okubo K, Gotoh, Okuda M : Prevalence of Japanese cedar pollinosis in children aged under 15 years throughout Japan. Clin Exp All Rev 4 : 31~34, 2004
- 5) 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. アレルギー・免疫 11 : 100~155, 2004
- 6) 大久保公裕, 永倉俊和, 臼井秀夫, 八木尚子, 横森淳二, 植地泰之, 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 (小児用フルナーゼ点鼻液25) 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

- 7) Moller C, Doreborg S, Ferdousi HA et al : Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). J Allergy Clin Immunol 109 : 251~256, 2002

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

13. Hygiene hypothesisに基づいた 抗原特異的免疫療法

Okubo Kimihiro
大久保公裕Goto Minoru
後藤 稜*

*日本医科大学耳鼻咽喉科

●●● 抗原特異的免疫療法の現状

アレルギー疾患の中でもアレルギー性鼻炎は、I型アレルギー疾患の典型であるために抗原がなければ症状は出現しない。言い換えれば、原則的には抗原除去・回避をすれば症状を抑えることが可能である。しかし、どのくらいの抗原量にまで減少させれば症状が軽症化するかというエビデンスは存在せず、患者指導において多くの医師が実践しているにもかかわらず効果は検証されていない。現在、最も汎用されているアレルギー治療は薬物療法であるが、これらは惹起された後のアレルギー反応を拮抗する効果を狙っており、対症療法にすぎないといえる。

アレルギー反応そのものを起き難くするという視点に立てば、唯一根治的治療と認識されているのは抗原特異的免疫療法のみである。つまり、アレルギーの感作に関わるinduction phase(誘導相)に治療効果が作用すると考えられている。抗原特異的免疫療法は、1911年にNoonがLancetに報告して以来¹⁾、90年以上の歴史がある治療法で、二重盲検比較試験でも臨床効果が確立されている。しかし、一般的にならない理由には、多数の通院が必要であること、アナフィラキシーショックなどの副作用が起こる可能性があることが考えられる。残念ながら本邦では、抗原特異的免疫療法は限られた施設だけで行われているのが現状であり、欧米よりも普及していない。

また、この抗原特異的免疫療法をさらに効果的にす

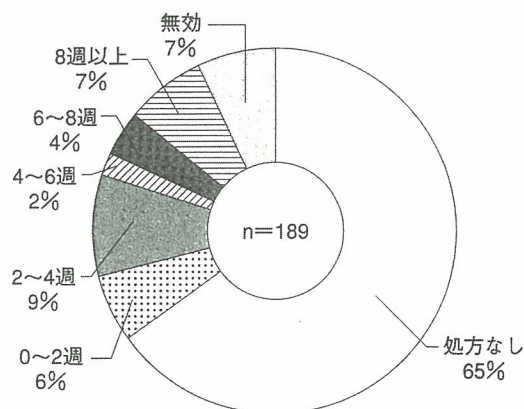


図1 スギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法の効果 (平成16年(2004年))

るために、hygiene hypothesisを取り入れたTh1細胞の活性化を同時に得る方法論が近年開発され始めている。Th1誘導アジュバントを用いた抗原特異的免疫療法であり、そのアジュバントには、代表的なCpGモチーフやMPL(monophosphoryl lipid A)、ツベルクリンなどの可能性が挙げられている。

今回われわれは、当科における現状の抗原特異的免疫療法の効果の限界と、急速法による抗原特異的免疫療法、さらにhygiene hypothesisに基づいたTh1誘導アジュバント抗原特異的免疫療法について、レビューとして解説する。

1. 抗原特異的免疫療法の効果

2004年の日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科における、スギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法の効果を評価した(図1)。この年は、東京都では1,000個/cm²以下の少量飛散であった。使用エキスは標準化スギ花粉症治

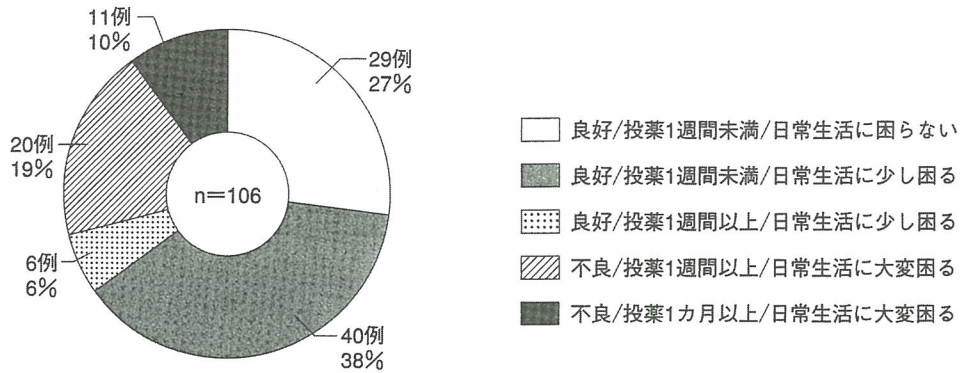


図2 抗原特異的免疫療法終了後の効果—スギ花粉症患者の4年後の予後—
(文献2より引用)

入院後開始					2週間に1回					
月日	回	濃度	投与量	確認	備考	月日	濃度	投与量	確認	備考
1日目	1	倍	0.05ml					倍	0.5ml	
	2		0.1ml					0.5ml		
	3		0.3ml					0.5ml		
	4		0.5ml					0.5ml		
2日目	5	倍	0.1ml			1ヶ月に1回				
	6		0.3ml					0.5ml		
	7		0.5ml					0.5ml		
3日目	8	倍	0.1ml					0.5ml		
	9		0.3ml					0.5ml		
	10		0.5ml					0.5ml		
4日目	11	倍	0.1ml					0.5ml		
	12		0.3ml					0.5ml		
	13		0.5ml					0.5ml		
5日目	14	倍	0.1ml					0.5ml		
	15		0.3ml					0.5ml		
	16		0.5ml					0.5ml		
維持量以降										
1日目		倍	0.5ml					0.5ml		
2日目			0.5ml					0.5ml		
3日目			0.5ml					0.5ml		
4日目			0.5ml					0.5ml		

日本医科大学 耳鼻咽喉科

図3 急速抗原特異的免疫療法表HD用

療エキスで、評価基準は、スギ花粉飛散季節において2週間以上継続する重症度が軽症以下の者を有効例とした。有効例については薬剤の使用量も調査した。

抗原特異的免疫療法施行例189人のうち、軽症以下の有効例は93%であり、全体の65%は薬剤を使用しなくてもシーズンを乗り越えることができた。症例の80%は、スギ花粉飛散季節3カ月間を通して、4週間以内の服薬で軽症以下に重症度を抑えることができた(図2)。

抗原特異的免疫療法の利点として、治療終了後も効果が持続すること、すなわち長期寛解が期待できる点が挙げられる。スギ抗原特異的免疫療法終了後、4年経過した症例による検討では、71%の症例が日常生活に支障がないか、あっても少し困る程度と答えている²⁾。さらに27%の症例は、薬剤の使用が1週間未満でも日常生活に困らないという結果であった。

2. 将来の展望—短期間で完了する治療法、副作用のない治療法を目指して—

当科では、長期間の通院期間を減らす目的で急速抗原特異的免疫療法を試みている³⁾。従来われわれが行っているスケジュールでは、維持量に達するまでに3~4カ月間必要だったが、入院下に行う急速法では1週間で維持量に到達する。そのため、治療効果が出現するまでに脱落してしまう症例を減らすことができる(図3)。

アナフィラキシーショックを起こさないために、欧米では既にalternative pathway(代替免疫療法)が試みられ、さらに、理論上ショックを起こさないペプチド療法などのnonanaphylactic allergensの開発も進んでいる。しかし、日本ではこの分野の研究は遅れているといわざるを得ない。

このような状況で、スギ花粉症についてはようやく