

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

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

平成16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 岡本 美孝

平成19（2007）年3月

目 次

I. 総合研究報告

(総括)

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 ----- 5

(分担報告書)

1. 小児アレルギー性鼻炎の疫学調査とプロバイオテ
イクスによる治療の検討

岡本 美孝 ----- 17

2. 小児アレルギー性鼻炎の感作率、有症率に関する疫
学調査

(1年のみ) 島 正之 ----- 24

3. 小児アレルギー性鼻炎の長期経過ならびに他の小
児アレルギー疾患との関連

花澤 豊行 ----- 27

4. 小児アレルギー性鼻炎の長期予後、疫学調査、舌下
免疫療法の評価についての研究

石川 和夫 ----- 32

5. 小児アレルギー性鼻炎発症に関する因子の検討

河野 陽一 ----- 36

6. 扁桃の免疫応答と小児アレルギー性鼻炎に対する
影響、上気道感染の影響についての検討、ならびに
舌下免疫療法の安全性、有効性に関する検討

堀口 茂俊 ----- 40

7. 小児アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の治療的・
予防的効果の検証

大久保 公裕 ----- 48

8. 免疫療法を行ったアレルギー性鼻炎の長期追跡調
査ならびにハウスダスト長期皮下および短期舌下
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 ----- 53

9. メモリーTh2細胞研究

中山 俊憲 ----- 57

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 61

III. 研究成果の刊行物・別冊

----- 67

I . 総合研究年度終了報告

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

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に関して、現状、低年齢化、他の小児アレルギー疾患との関連、長期経過・自然史、増悪因子としての上気道感染の役割、Th2 メモリー機能の維持機構、有効な治療法について検討を行い以下の結果を得た。

- (1) 小児での感作、アレルギー性鼻炎の有症率が増加している。
- (2) 50 歳代、60 歳代でのスギ花粉特異的 IgE 抗体価、発症率の低下は明らかではない。
- (3) 小児喘息のみならず、アトピー性皮膚炎にも高い頻度でアレルギー性鼻炎の合併がみられる。
- (4) 小児喘息にアレルギー性鼻炎が先行することも少なくない。
- (5) 小児アレルギー性鼻炎患児は、多くは改善が無いまま成人へ移行している。
- (6) 小児期に多く発生する上気道感染は喘息のみならず、アレルギー性鼻炎の増悪因子である。
- (7) 抗原特異的免疫療法(減感作療法)は小児で有効性が高く、終了後も効果は長期にわたり(17 年以上)持続する。
- (8) 一旦形成された IgE 産生は長期に持続するが、この抑制には Th2 細胞のメモリー機構の解明が重要である。
- (9) 日本特有のスギ花粉エキス、ハウスダストエキスをを用いた舌下免疫療法は小児に対しても tolerable であり施行可能である。
- (10) 小児舌下免疫療法の有効性が期待され、二重盲検試験が進行している。
- (11) スギ舌下免疫療法のバイオマーカー、作用機序として Cry j 特異的 IgG4 抗体の上昇、Cry j 特異的 Th2 細胞クローンの抑制がみられた。
- (12) プロバイオティクスの代表である乳酸菌は、安全でありアレルギー性鼻炎に対する有用性が期待される。

小児アレルギー性鼻炎患児に対しては単に対症療法により症状のコントロールをはかるのみではなく、成人への移行の阻止をはかることが必要であり、今回の研究の成果を基にさらに臨床展開、臨床研究を発展させていくことが必要である。

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・頭頸部腫瘍学助教授

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

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

下条 直樹 千葉大学大学院医学研究院
小児病態学講師

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

安枝 浩 国立病院機構相模原病院
臨床研究センター室長

本田 耕平 秋田大学医学部感覚器学講座
耳鼻咽喉科講師

後藤 譲 日本医科大学千葉北総病院

耳鼻咽喉科講師

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

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

アレルギー性鼻炎患者の増加が問題となっているが、特に小児では従来から発症が多かった通年性アレルギー性鼻炎に加えて、成人での発症が中心であったスギ花粉症の増加が問題となっている。小児のアレルギー性鼻炎の特徴として、自然改善が少ないことが指摘されているが、現在増加しているスギ花粉症も含めて10年以上の長期にわたる経過については明らかにはなっていない。小児期に発症したアレルギー性鼻炎患者は、今後長期間にわたって症状に苦しむ可能性がある。このような小児アレルギー性鼻炎患児に対しては、単に対症療法により症状のコントロールをはかるのみではなく、成人への移行の阻止をはかることが必要である。

本研究では、小児アレルギー性鼻炎について

- ・最新の実態と自然史
 - ・小児期に罹患頻度の高い気道感染症との関連
 - ・上気道の代表的粘膜リンパ組織であり、小児期に活発に増殖する扁桃との関連
- を明らかにする。

さらに、小児アレルギー性鼻炎と他の代表的小児アレルギー疾患である喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎との関連は、アレルギーマーチの概念の中で知られているが、実際には詳細な検討は行われていない。小児アレルギー性鼻炎の根本治療をはかるため

には、これらの疾患の発症や症状経過に及ぼす相互関連の解明が不可欠である。また、アレルギー性鼻炎の発症に不可欠で病態の根底にあるとされるTh2細胞のメモリー機能は長時間維持されるが、そのメカニズムを基礎研究から明らかにして、今後の臨床展開に結びつける。

以上を踏まえながら、小児アレルギー性鼻炎の成人への移行阻止をはかるための治療法の検討を行う。すなわち従来からの抗原特異的免疫療法(減感作療法)の有効性の確認、患児に負担の少ない舌下免疫療法の安全性、有効性の評価、小児に安全で摂取可能なプロバイオティクスを検討する。

B. 研究方法

(1) 小児アレルギー性鼻炎の実態調査

- ① 1997～2003 年の間の毎秋に千葉県君津市、ならびに市川市の小学生(それぞれ約 1,200～1,400 名)を対象としてアンケート、血清 IgE 値検査から、感作率、アレルギー性鼻炎・喘息の有病率、その変動について検討した。
- ② 2005 年のスギ・ヒノキ花粉飛散終了後の6月に国内でも花粉飛散が多い山梨県南部の小学校(5年間平均シミュレーションによりダーラム法として約 8,700 個/cm²)、首都圏では少ない山梨県北部北杜市の小学校(約 2,400 個/cm²)、本州では少ない秋田県大潟村の小学校(約 700 個/cm²)、秋田県では比較的多い湯沢市の小学校(約 2,000 個/cm²)で全校生徒、あるいは4,5年生の全員を対象としてアンケート調査、血清 IgE 抗体検査から感作率、有症率の調査を行った。対象とした小学校はいずれも農村部で転入生をほとんど認めない地域を選択した。このうち秋田県、千葉県の小学校では2006年6月にも同様の調査を行った。
- ③ 小児の対照として成人についての感作率、アレルギー性鼻炎の有症率の調査を毎年千葉県安房郡丸山町の住民を対象に行った(約 1,500 名毎年参加)。
- ④ 小児喘息患児を対象にアレルギー性鼻炎の合併の有無、アレルギー性鼻炎症状の喘息症状への影響、喘息発症前のアレルギー性鼻炎の有無についてのアンケート調査を行った。
- ⑤ 千葉市3歳児検診での約2,700名の保護者へのアンケート調査から3歳児のアレルギー性鼻炎

を含むアレルギー疾患の有病率を検討した。

(2) 小児アレルギー性鼻炎の長期経過、自然史の検討

- ① 1970～1995年に千葉大学耳鼻咽喉科、秋田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外来再受診を依頼し、問診、診察、皮内テスト、血清中 IgE 抗体検査の測定から現在までの長期経過について検討を行った。
- ② 日本医科大学耳鼻咽喉科アレルギー外来で1996～2000年に治療を受けた小児アレルギー性鼻炎患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。
- ③ 血清中ダニ特異的 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。

(3) 小児アレルギー性鼻炎への感染の影響

急性上気道炎患者での鼻粘膜ヒスタミン過敏性、鼻汁中の炎症メディエーターの検討とマウスへの感染実験から検討を行った。

(4) 扁桃と小児アレルギー性鼻炎との関連

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について、その後の気道アレルギーの症状についての調査を行った。

(5) 小児アレルギー性鼻炎と他の小児のアレルギー疾患との関連

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、診察を定期的に行い、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 prospective study を行った。

(6) Th2 細胞のメモリー維持機構の解明

- ① マウスを用いた Th2 細胞の移入実験、ならびに Th2 細胞のクロマチンリモデリングの解析から検討を行った。
- ② 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比較検討を行った。

- ③ Th2 細胞の維持におけるヒストン H3-K4 のメチル基転移酵素である Mixed lineage leukemia (MLL) の役割についてノックアウトマウスを用いて検討した。

(7) 小児アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の有効性の検討

- ① 小児スギ花粉症、小児ハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎患児に対して日本国内で皮下注射に用いられているスギ花粉標準化エキスを、ならびにハウスダストエキスをを用いた舌下免疫療法のオープン試験を57名の小児を対象として1年半行い、安全性の評価を行った。
- ② 安全性確認のうえ、小児スギ花粉症、及びハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎患児に対して inactive placebo を対照とした二重盲検試験を開始した。
- ③ 舌下免疫療法の作用機序、バイオマーカーの探索、有効性の評価のため成人スギ花粉症患者 63 名を対象に inactive placebo を対照とした6ヶ月間の二重盲検試験を行い、安全性、スギ花粉症状、Cry j 特異的血清中 IgG、IgG4、IgE 抗体、Cry j 特異的 Th2 細胞クローンサイズについて検討を行った。

(8) 小児で摂取可能で安全性の高いプロバイオティクスとして乳酸菌のアレルギー性鼻炎に対する有効性の検討として

- ① 2005 年 1 月～5 月に成人スギ花粉症患者ボランティア 256 名を対象として KW 乳酸菌生菌、死菌を用いて、それぞれ inactive placebo との二重盲検試験を行い、乳酸菌の連日摂取の安全性、スギ花粉症状、QOL、血中 IgE、ECP、総 Th1/Th2 細胞比に及ぼす影響を検討した。
- ② 2005 年 10 月～2006 年 5 月に成人通年性アレルギー性鼻炎ならびにスギ花粉症患者(それぞれ 67 名、27 名)に inactive placebo を対照とした乳酸菌連日摂取の二重盲検試験を行い、安全性、アレルギー性鼻炎症状、QOL、血中 IgE 値、ECP、スギ Cry j、ダニ Def 抗原特異的 Th2 細胞クローンサイズについて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたり、検診対象者あるいは対象患者から十分な了解を得ることとし、文書による同意

を得て行った。特に学童については保護者から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、同意の得られた場合のみ行った。また、扁桃を用いた実験、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、小動物愛護に配慮し、実験は学内実験動物委員会の規定に従い遂行した。

C. 研究結果

(1) 小児アレルギー性鼻炎の現状

- ①同一小学校での7年間の連続調査でダニ感作率の増加、通年性アレルギー性鼻炎患者の増加がみられ、スギ花粉感作率は年毎の花粉飛散数の変動の影響を受けてはいたが、全体では上昇傾向が認められた。
- ②スギ花粉飛散が多くみられた2005年の調査では、スギ花粉飛散が非常に少ない秋田県沿岸部の小学生のスギ感作率は27%と低値であったが、その他の地域では年間花粉飛散数が3倍程度異なってもスギ感作率は50%~60%と差がなく、いずれも高値であった。また、スギ大量飛散地域で育った小学生に寛容は認められなかった。少量スギ花粉飛散年には感作率、抗体価も減少したが、成人に比較して低下は少なく、発症率の低下は明らかではなかった。
- ③成人でのスギ花粉感作率、発症率は同一集団でみると11年間の傾向として低下は60歳代でも明らかではなく、大量スギ花粉飛散によって抗体価は上昇し、感作陽性で未発症だった50歳代、60歳代でも約30%に発症がみられた。
- ④小児喘息患者557名の保護者へのアンケート調査から75%にアレルギー性鼻炎の合併がみられ、かつ鼻炎の悪化が喘息の悪化と連動する患児が半数近く占めることが明らかとなり、約18.5%の患児でアレルギー性鼻炎が喘息に先行して認められた。
- ⑤千葉市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では28%と高く、背景因子として両親のアレルギー歴、性別、兄弟数に関連がみられた。

(2) 小児アレルギー性鼻炎の長期経過、自然史の検討

- ①小児アレルギー性鼻炎として治療を受けて10年以上、平均17年経過した60名について診察を行ったところ、小児期と比べて改善を示していたのはスギ花粉症、通年性アレルギー性鼻炎でそれぞれ28%、25%であった。しかし、特異的免疫療法(減感作療法)を受けていた患者では現在もそれぞれ68%、77%に改善以上の効果がみられていた。但し、皮内テスト、血清特異IgE抗体価の陰性化は数例のみであった。
- ②小児の血清中ダニ特異的IgE値が高い程2年以内のアレルギー性鼻炎、喘息の発症率が高かった。

(3) 小児アレルギー性鼻炎への感染の影響

鼻粘膜へのウイルス感染により、鼻粘膜過敏性亢進が引き起こされ、特に感作鼻粘膜では過敏性が著しく亢進し、この機序として鼻粘膜上皮細胞の障害以外に炎症性サイトカイン、神経ペプチド受容体の関与が大きく認められた。

(4) 扁桃と小児アレルギー性鼻炎との関連

扁桃摘出を受けた小児233名中にアレルギー性鼻炎の合併は121名に認められたが、このうち扁桃摘出後1年、および5年経過した児のアレルギー性鼻炎の症状は40%および30%で改善が認められていた。

(5) 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

小児科アレルギー外来通院中の82名の患児のうち、43名の喘息患児(平均5.3歳)では67%に、喘息合併のないアトピー性皮膚炎、食物アレルギー患児35名(平均2.8歳)でも55%にアレルギー性鼻炎の合併がみられた。このうち、保護者や小児科医がアレルギー性鼻炎の合併を認識していたのは半数以下であった。

2年以上の経過を追った喘息合併のないアトピー性皮膚炎患児18名中5名に経過中喘息発症がみられたが、全てアレルギー性鼻炎が先行していた。アレルギー性鼻炎の合併がなかったアトピー性皮膚炎患児でアレルギー性鼻炎の発症が7例に認められたが、全例でハウスダスト、ダニに対する抗体価の上昇が認められていた。

(6) Th2 細胞のメモリー維持機構

- ① IL-4 がメモリー Th2 細胞の形成・維持に必須ではないこと、Th2 サイトカイン遺伝子座のクロマチンリモデリングに関連した調節機構が明らかになった。
- ② 老齢マウスでは、T 細胞受容体からの ERK / MAPK 系の活性化が選択的に抑制され、Th2 細胞分化の障害があることが明らかになった。
- ③ MLL は、Th2 サイトカイン遺伝子座とともに GATA3 の遺伝子座に直接結合してクロマチンリモデリングの維持に関与していることが明らかになった。

(7) 小児舌下免疫療法の有効性の検討

- ① 小児アレルギー性鼻炎患児 57 名に対するスギあるいはハウスダストエキスによる舌下免疫療法の 1 ～ 2 年のオープン試験で有害事象は 15 名にみられたが、grade 2 を越える重篤なものはみられなかった。症状スコアでは改善以上が半数で認められた。このようにスギ、ハウスダストエキスをを用いた小児舌下免疫療法の安全性を確認したため、2006 年より inactive placebo を対象とした二重盲検試験を開始した。
- ② バイオマーカー、作用機序、有効性を明らかにする目的で成人スギ花粉症患者 67 名に対する 2005 年 10 月～2006 年 5 月までの inactive placebo を対象とした二重盲検試験の結果、スギエキス投与群では症状スコアが placebo 群に比較して低値を示す傾向があり、有意差が認められた期間もあった。一方、スギエキス投与群では Cry j 特異的 IgG4 の上昇が placebo 群と比較して有意に認められ、また、スギ花粉飛散期の Cry j 特異的 Th2 細胞クローンサイズの上昇が有意に抑制されていた。

(8) プロバイオティクスの有効性の検討

2005 年のスギ花粉飛散シーズンの検討では乳酸菌食品の摂取の有効性をスギ花粉症患者成人ボランティアで検討したところ、生菌摂取群では placebo 群と症状スコアに全く差が認められなかったが、死菌粉末摂取群では改善がみられ、有意差を認めた期間もあった。2005 年 10 月～2006 年 5 月の通年性アレルギー性鼻炎患者 67 名、スギ花粉症患者 27 名での検討では placebo 群に比較して乳酸菌粉末(死

菌)摂取群に改善傾向を認め、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。

D. 考察

- ・ 小児での感作、アレルギー性鼻炎の有病率が増加している。

2005 年の関東地方でのスギ・ヒノキ花粉飛散後の 3 地区の小学生 580 名でのスギ花粉感作率は 60%、発症率は 40%に達しており、地域差は少ない。1995 年、2000 年の同一学校の児童と比較して感作率は有意に増加していた。花粉飛散が少なかった 2006 年に感作率は減少したが、成人と比較して低下は少なく、発症率の減少は明らかではなかった。感作、発症の抑制には高い水準での抗原暴露の回避が必要と考えられた。

- ・ 50 歳代、60 歳代でもスギ IgE 抗体価、発症率の低下はみられない。

大量のスギ花粉飛散時には抗体陽性者の抗体価は 70 歳代でも増加し、感作陽性未発症者の 20 ～ 30%が新たに発症している。増加する小児での感作、発症の増加は、一旦発症すれば中・高年に至るまで長期に症状が持続すること、未発症の感作陽性児は長期にわたり発症の危険が危惧されることを示している。

- ・ 小児喘息やアトピー性皮膚炎には高い頻度でアレルギー性鼻炎が合併する。

合併例の半数以上では保護者や小児科医が認識していないが、診断には詳細な問診、抗体検査以外に、鼻内所見、鼻水細胞診が役に立つ。

- ・ 小児喘息にアレルギー性鼻炎が先行することも多い。

アトピー性皮膚炎児で経過中喘息発症児は全例アレルギー性鼻炎発症を先行していたことから、アレルギー性鼻炎の発症予防、早期治療が喘息の発症抑制につながる可能性がある。

- ・ 小児アレルギー性鼻炎患児は多くが、改善が無いまま成人へ移行する。

25 ～ 30%に軽度改善がみられても中等度以上の改善はない。

- ・抗原特異的免疫療法(減感作療法)は小児で有効性が高く、終了後も効果は長期にわたり(17年以上)持続する。

- ・小児期に多い上気道感染は喘息のみならずアレルギー性鼻炎の増悪因子である。

感染巣(扁桃)の摘出はアレルギー性鼻炎の症状改善に働くが、扁桃摘出による上気道感染の減少が関連すると考えられる。

- ・一旦形成された IgE 産生は長期に持続するが、この制御には Th2 細胞のメモリー機構の解明が重要である。

Th2 サイトカインのクロマチンリモデリングに関連した調節機構が重要であり、ヒトでの解析が進んでいる。

- ・舌下免疫療法は小児に対しても安全に施行可能である。

日本特有のスギ花粉エキスを、ハウスダストエキスをを用いても安全性は高い。但し、重症喘息合併例では検討されておらず今後の課題である。

- ・小児舌下免疫療法の有用性が期待され、二重盲検試験が進んでいる。

- ・スギ舌下免疫療法のバイオマーカー、作用機序として Cry j 特異的 IgG4 抗体の上昇、Cry j 特異的 Th2 細胞クローンの抑制が初めて明らかになった。

少量スギ花粉飛散年での検討であり、今後の検証が必要であるが、舌下抗原エキスを投与により確実に免疫応答が誘導されていることが明らかになった。

- ・プロバイオティクスの代表である乳酸菌は安全で、アレルギー性鼻炎に対する有用性が期待される。今後、さらに多施設共同研究で有用性、特に early intervention への利用を検討し、作用機序を明らかにしていく必要がある。

今後の展望として

- ・小児アレルギー性鼻炎患者は増加しており、断時的な調査が望まれる。
- ・小児アレルギー性鼻炎への早期治療介入が喘息発症の抑制につながるかの検討が期待される。
- ・長期経過が不良な小児アレルギー性鼻炎患児で

は特に抗原特異的免疫療法の意義は高い。患児負担が少ない舌下免疫療法の有効性の確認、今回示したバイオマーカー、作用機序の検証にさらに 1~2 の臨床試験が望ましい。

- ・乳酸菌摂取の意義が期待される。薬ではなく食品であり、安全でかつ低コストであり primary intervention, secondary intervention での活用、さらに舌下減感作療法との組み合わせについての検討が期待される。

E. 結論

小児アレルギー性鼻炎患者の増加がみられ、多くは改善が無いまま成人へ移行してしまう。50 歳代、60 歳代の中・高年でも特にスギ IgE 抗体価や発症率の低下はみられず、大量のスギ花粉飛散で新たな発症者も少なくない。小児アレルギー性鼻炎患者は長期に症状に苦しみ、感作陽性者は長期にわたり発症が危惧される。抗原特異的免疫療法は、治療終了後もその効果は長期に持続し、小児アレルギー性鼻炎患者で特に意義が大きい。今後、患児に負担のない舌下免疫療法が期待され、有効性の確立を目指した臨床試験の追加が望まれる。バイオマーカー、作用機序について特異的 IgG4, Th2 クローンサイズの検証が期待される。安全性が高く小児でも摂取が可能な乳酸菌は、アレルギー性鼻炎に対して早期介入治療としての有用性が期待でき、研究の発展が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

平成 16 年度

1. Okamoto.Y., Sakurai.D., Horiguchi.S.: Allergic rhinitis in children: environmental factors. *Clinical and Experimental Allergy reviews* 4:9-14,2004.
2. Horiguchi.S., Okamoto.Y., Chazono.H., Sakurai.D: Expression of membrane-bound CD23 in nasal B cells from patients with perennial allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 94:286-291,2005.
3. Okamoto.Y., Tomemori.T., Horiguchi.S., Takahashi.G.: Influence of viral infection and allergic sensitization in acute middle ear inflammation. *Proceeding of International Symposium of Otitis Media*. in press.
4. Yokoo.E., Yatomi.Y., Takafuta.T., Osada.M., Okamoto.Y., Ozaki.Y.: Sphingosine 1-phosphate inhibits migration of RBL-2H3 cells via SIP2: cross-talk between platelets and mast cells. *The*

- Journal of Biochemistry* 135: 673-681,2004
5. 岡本美孝, 堀口茂俊, 櫻井大樹: Th1/Th2 バランスとアレルギー疾患. *Animus*34:26-29,2004.
 6. 岡本美孝: アレルギー性鼻炎治療ガイドラインについて *medicina* 41:364-365,2004.
 7. 岡本美孝: 花粉症はなぜ増えているのか(環境要因). *からだの科学* 235:28-31,2004.
 8. 岡本美孝: 鼻閉の強い花粉症症例への対応. *臨床医* 30:172-173,2004.
 9. 岡本美孝: 急性・慢性副鼻腔炎. *治療* 86:837-840,2004
 10. 岡本美孝: ウイルス感染とアレルギー性鼻炎, 喘息. *Progress in Medicine* 24:3211-3214,2004.
 11. 岡本美孝: アレルギー性鼻炎・花粉症と抗アレルギー薬. *アレルギー・免疫* 12:168-172,2005.
 12. 岡本美孝: アレルギー性鼻炎—スギ花粉症を中心に— *Allergia Trends* 6:10-13,2004.
 13. 大塚雄一郎, 花澤豊行, 岡本美孝: 鼻炎ロイコトリエン. *アレルギー科* 17:428-435,2004.
 14. 大川 徹: 花粉症は増えているか. *からだの科学* 235:22-27,2004.
 15. 堀口茂俊: メモリー・キラーT 細胞の非リンパ組織局在の機序. *臨床免疫* 43:97-101,2005.
 16. Honda K, Marquillies P, Capron M, Dombrowicz D: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is expressed in airways and inhibits features of airway remodeling in a mouse asthma model. *J Allergy Clin Immunol.* 113:882-888, 2004
 17. 本田耕平, 石川和夫: 好酸球を標的にした治療. *アレルギー・免疫* 12:190-196,2005
 18. 本田耕平,他: アレルギー性鼻炎の手術. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 76:985-990,2004
 19. 大久保公裕,奥田稔:インターネットを用いたアレルギー性鼻炎患者に対するアンケート調査結果. *アレルギー・免疫*11: 100-115, 2004.
 20. 大久保公裕,奥田稔: 塩酸エピナスチンドライシロップの小児アレルギー性鼻炎における臨床試験. *耳鼻臨床*114: 1-21,2004
 21. 大久保公裕: 小児アレルギー性鼻炎(花粉症)の長期予後. *アレルギー・免疫*11: 72-77,2004
 22. Okubo.K., Gotoh.M. and Okuda.M.: Prevalence of Japanese cedar pollinosis in children aged under 15 years throughout Japan. *Clin Exp All Rev*4: 31-34, 2004
 23. Okubo.K., Gotoh.M., Shimada.K., Ristu.M., Kobayashi.M. and Okuda.M.: Effect of fexofenadine on the quality of life of Japanese cedar pollinosis patients. *Allergology International* 53: 245-254, 2004
 24. 大久保公裕,永倉俊和,臼井秀夫,八木尚子,横森淳二,植地康之, 永田博: 小児花粉症患者におけるプロピオン酸フルチカゾンの有効性. 安全性及び鼻炎 QOL の検討. *アレルギー・免疫* 12: 148-161, 2005
 25. Shimojo.N., Suzuki.S., Tomiita.M., Inoue.Y., Nakano.K., Kohno.Y.: Allergic rhinitis in children: association with asthma. *Clin Exp All Rev*4:21-25, 2004.
 26. 島 正之: 小児スギ花粉症の有症率, 感作率の年次推移と今後の展望. *アレルギー科*, 19:19-25, 2005.
 27. Koike, J., Wakao, H., Ishizuka, Y., Sato, T., Hamaoki, M., Seino, K., Koseki, H., Nakayama, T., and Taniguchi, M.: Bone marrow allograft rejection mediated by a novel murine NK receptor, NKG2L. *J. Exp. Med.* 199:137-143,2004.
 28. Watanabe, H., Shimizu, T., Nishihara, J., Abe, R., Nakayama, T., Taniguchi, M., Sabe, H., Ishibashi, T., and Shimizu, H.: Ultraviolet A-induced production of matrix metalloproteinase-1 is mediated by macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human dermal fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 279:1676-1683 ,2004.
 29. Hasegawa, A., Cheng, X., Kajino, K., Berezov, A., Murata, K., Nakayama, T., Yagita, H., Murali, R., and Greene, M. I.: Fas-disabling small exocyclic peptide mimetics limit apoptosis by an unexpected mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:6599-6604,2004.
 30. Kobayashi, S., Kaneko, Y., Seino, K., Yamada, Y., Motohashi, S., Koike, J., Sugaya, K., Kuriyama, T., Asano, S., Tsuda, T., Wakao, H., Harada, M., Kojo, S., Nakayama, T., and Taniguchi, M.: Impaired IFN-g production of Va24 NKT cells in non-remitting sarcoidosis. *Int. Immunol.* 16:215-222,2004.
 31. Harada, M., Seino, K., Wakao, H., Sakata, S., Ishizuka, Y., Ito, T., Kojo, S., Nakayama, T., and Taniguchi, M.: Down-regulation of the invariant Va14 antigen receptor in NKT cells upon activation. *Int. Immunol.* 16:241-247,2004.
 32. Inami, M., Yamashita, M., Tenda, Y., Hasegawa, A., Kimura, M., Hashimoto, K., Seki, N., Taniguchi, M., and Nakayama, T.: CD28 costimulation controls histone hyperacetylation of the IL-5 gene locus in developing Th2 cells. *J. Biol. Chem.* 279:23123-23133,2004.
 33. Yamashita, M., Ukai-Tadenuma, M., Miyamoto, T., Sugaya, K., Hosokawa, H., Hasegawa, A., Kimura, M., Taniguchi, M., DeGregori, J., and Nakayama, T.: Essential role of GATA3 for the maintenance of Type 2 helper T (Th2) cytokine production and chromatin remodeling at the Th2 cytokine gene loci. *J. Biol. Chem.* 279:26983-26990,2004.
 34. Shimizu, E., Koike, J., Wakao, H., Seino, K., Koseki, H., Kakiuchi, T., Nakayama, T., and Taniguchi, M.: Role of a NK receptor, KLRE-1, in bone marrow allograft rejection: analysis with KLRE-1

deficient mice. *Blood* 104:781-783,2004.

35. Yamashita, M., Shinnakasu, R., Nigo, Y., Kimura, M., Hasegawa, A., Taniguchi, M., and Nakayama, T.: Interleukin (IL)-4-independent maintenance of histone modification of the IL-4 gene loci in memory Th2 cells. *J. Biol. Chem.* 279:39454-39464,2004.
 36. Nakai, Y., Iwabuchi, K., Fujii, S., Ishimori, N., Dashtsoodol, N., Watano, K., Mishima, T., Iwabuchi, C., Tanaka, S., Bezbradica, J. S., Nakayama, T., Taniguchi, M., Miyake, S., Yamamura, T., Kitabatake, A., Joyce, S., Van Kaer, L., and Onoe, K.: Natural killer T cells accelerate atherogenesis in mice. Short title: NKT cells and atherosclerosis in mice. *Blood* 104:2051-2059,2004.
 37. Diao, H., Kon, S., Iwabuchi, K., Kimura, C., Morimoto, J., Ito, D., Segawa, T., Maeda, M., Hamuro, J., Nakayama, T., Taniguchi, M., Yagita, H., Van Kaer, L., Onoe, K., Denhardt, D., Rittling, S., and Uede, T.: Osteopontin as a mediator of NKT cell function in T cell-mediated liver diseases. *Immunity* 21:539-550,2004.
 38. Katsumoto, T., Kimura, M., Yamashita, M., Hosokawa, H., Hashimoto, K., Hasegawa, A., Omori, M., Miyamoto, T., Taniguchi, M., and Nakayama, T.: STAT6-dependent differentiation and production of IL-5 and IL-13 in murine NK2 cells. *J. Immunol.* 173:4967-4975,2004.
 39. 増山敬祐:EBM に基づく鼻アレルギー診療ガイドラインの活用と問題点を探る. 2. 花粉症治療の選択法. *Progress in Medicine* 23: 3174-3178, 2003.
 40. 増山敬祐:ステロイド剤の薬物療法 花粉症・アレルギー性鼻炎. *薬局* 54: 25-33, 2003.
 41. 増山敬祐:病態に則した診断へのアプローチ 2. アレルギー性鼻炎. *日本内科学会雑誌* 93: 12-18, 2004.
 42. Masuyama, K.: Treatment options for children with allergic rhinitis. *Clin Exp All Rev* 4:27-29,2004
- 平成 17 年度
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 membrane-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 regulates Th2 type cytokine productions by mast cells activated by Fc epsilon R1/IgE cross-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., Mamndai, 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 α 24⁺ 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 Va14 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. 茶菌英明: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, 荏原順一: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, 後藤穰: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.
- 平成 18 年度
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*. in press.
 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., Otsuji 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 adovanted and recurrent no -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., Shinnakasu, 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., Shinnakasu, 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-kB 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., Shinnakasu, 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, 茶藪英明, 國井直樹, 山本陸三朗. 小児アレルギー性鼻炎の疫学調査の問題点. *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. 花粉症に備える一減感作療法. *メディカル朝日* 1 号, 2006.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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

平成 16 年度

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

平成 17 年度

1. 國井直樹, 山本陸三朗, 清水恵也, 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, 茶藷英明, 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回日本口腔咽喉頭学会(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

平成 18 年度

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, 茶藷英明, 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
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

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

小児アレルギー性鼻炎症状の疫学調査とプロバイオティクスによる治療の検討

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・頭頸部外科 医員

國井 直樹 千葉大学医学薬学府 大学院生

山本 陸三朗 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

- (1) 小児アレルギー性鼻炎の現状を明らかにするための実態調査と、花粉飛散数の違いによる感作、発症への影響を調べるため2005年6月に首都圏3ヶ所の学童の調査を行った。また、対照として成人についても疫学調査を行った。その結果、首都圏では60%の小中学生でスギ花粉に対する感作がみられ、発症率も40%を超えていた。ダニに対する感作率も50%前後に達していたが、スギ花粉感作率の方が高かった。5年前、10年前の同一中学の同学年と比較すると、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・ヒノキ花粉飛散数が平均3.4倍異なる地域の小学生の比較では、スギ花粉も含めて代表的抗原に対する感作率、発症率、重複感作率に差は認められなかった。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、40～60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みられなかった。一方、スギ・ヒノキ花粉飛散が通常の1/4程度の少量飛散後の調査では、成人と同様に小児でも飛散数減少の影響を受けてスギ花粉感作率の低下がみられ、前年同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。このように、特にスギ花粉に対して小児の感作の増加が見られるが、感作を受けた小児は、例え現在発症がなくても今後長期にわたり発症の危険が危惧され、患者の増加が続くものと考えられる。
- (2) 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に67名の患者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、偽薬投与と比較して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序の解明が必要である。

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。一方、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/cm²と2005年の1/8程度以下で、少量であった。少量の

花粉抗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した。

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った。

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 倍）、かつ児童の他地域から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。
- 4) 2006 年 6 月に千葉県南房総市旧丸山町において昨年に引き続き、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。
- 5) 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。

また、乳酸菌を用いた二重盲検試験に参加された患者ボランティアには試験の目的、方法を十分に説明し、文書による同意を得た。試験内容は千葉大学大学院医学研究院の倫理委員会に申請し、許可を得て行われた。

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。
- 4) 2006 年の少量スギ・ヒノキ花粉飛散後に検討した小・中学生児童のスギ花粉感作率は 45%と 2005 年の同学年の調査結果 (64%) と比較して減少していた。また、2005 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 3)。一方、有症率については 31%と 2005 年と差がみられず、また、2005 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。

5) 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 4)。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

小児で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 55~60%に達し、ダニに対する感作率も 45~55%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。調査を行った国内でもスギ、ヒノキ花粉飛散数が最も多い地域である山梨県南部町と比較して、花粉飛散が少ないとされる首都圏の北部での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・高齢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。

一方、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。小児では中・高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、今後は、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。
- ・ 小児では中・高齢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.
- ・ 茶菌英明：代替医療の現況について. 治療. 88: 307-314, 2006.

2. 学会発表

- ・ 國井直樹, 山本陸三朗, 清水恵也, 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.

- ・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

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

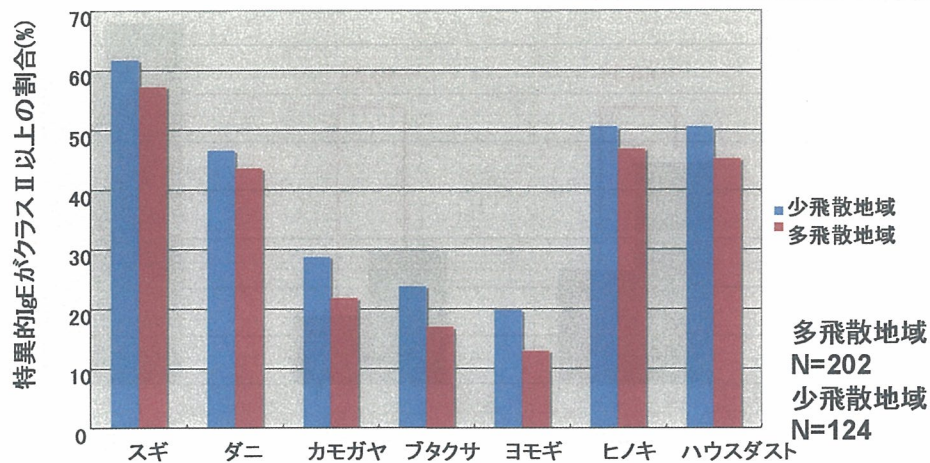


図2

発症率

