



## 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

## 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

分担研究者 島 正之 兵庫医科大学公衆衛生学教授

**研究要旨** 同一地域における小児アレルギー性鼻炎の有症率，ダニ及びスギ花粉への感作率の年次推移を検討し，気管支喘息との関係についても解析を行った。千葉県君津市の3小学校（対象者数 1,183～1,478 名）では 1997～2003 年の7年間，千葉縣市川市の3小学校（対象者数 1,226～1,249 名）では 2001～2003 年の3年間にわたって経年的に実施された疫学調査の結果を用いた。調査は，毎年秋に各小学校の全児童を対象として The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) に準拠した質問紙調査を行い，保護者及び本人の同意が得られた児童は採血を行って血清中ダニ，スギ特異 IgE 抗体を測定し，クラス 2 以上を陽性とした。この間に，アレルギー性鼻炎有症率，ダニ特異 IgE 抗体陽性率は増加する傾向が観察された。スギ花粉症有症率，スギ特異 IgE 抗体陽性率は 2003 年に低下していたが，スギ花粉飛散数が少なかったことを反映していると考えられた。気管支喘息にアレルギー性鼻炎が合併する割合は極めて高率であり，観察期間中に発症するものの割合も高率であり，アレルギー性鼻炎があるものは喘息を発症する割合が高かった。また，ダニ特異 IgE 抗体陽性のものは気管支喘息及びアレルギー性鼻炎有症率が高かった。ダニ陽性でこれらの症状がないものも，観察期間中に新たに症状を発症するものの割合が高く，ダニ感作がアレルギー性鼻炎及び喘息発症のリスクであることが示された。

### A. 研究目的

小児期におけるアレルギー性鼻炎が増加傾向にあることを指摘する報告は多数見られる。しかし，それらの報告では対象や調査方法等が統一されておらず，小児集団におけるスギ花粉等に対する感作率およびアレルギー性鼻炎の有症率は報告者によってかなり大きな差が認められている。また，同一地域における感作率や有症率の経年的な推移についてはほとんど知られていない。

一方，アレルギー性鼻炎にはしばしば気管支喘息が合併することが知られているが，小児集団における両者の関係についての疫学的知見は乏しい。

本研究は，同一地域の小学校において経年的に実施された疫学調査の結果を用いて，アレルギー性鼻炎有症率の年次推移及び気管支喘息との関係について検討した。

### B. 研究方法

1997～2003 年の7年間にわたり毎年秋に，千葉県君津市の山間部にある1小学校および東京湾岸の臨海部にある隣接した2小学校の全児童（対象者数は3小学校合計で調査年により 1,183～1,478 名）

を対象として，The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) に準拠した質問紙調査を実施した。さらに保護者及び本人の承諾の得られた児童を対象に採血を行い，血清中ヤケヒョウヒダニおよびスギ特異 IgE 抗体を測定し，それぞれクラス 2 以上を陽性とした。

2001～2003 年の3年間は，東京都に近接する千葉縣市川市の3小学校においても全児童（対象者数 1,226～1,249 名）を対象として君津市と同様の調査を実施した。

本研究では，これらの疫学調査の結果を用いて再解析を行い，アレルギー性鼻炎等の有症率の年次推移を検討した。

鼻症状は「最近 12 カ月間に風邪でないのにくしゃみ，鼻水，鼻閉があった」もの，鼻・結膜症状は「これらの症状と同時に眼のかゆみ，流涙があった」ものとした。

血液検査を受診したもの（受診率 78.2～88.8%）については，鼻症状がありダニ陽性のものをアレルギー性鼻炎，調査年の 2～4 月に鼻・結膜症状がありスギ陽性のものをスギ花粉症とした。

(倫理面への配慮)

児童の保護者に対して、学校を通じて本研究の主旨を説明する文書を配布し、書面による同意の得られたものについてのみ質問紙の回収および採血を実施した。採血の実施に際しては、児童にも検査の意義と方法をわかりやすく説明して同意を得た。

検査結果は密封して保護者に報告するとともに、電話等による問い合わせに応じた。質問紙は内容を確認後、氏名等の個人情報が記載された部分を切り離して厳重に保管し、解析に当たってはすべての結果を符号化したため、個人情報は完全に保護されている。

### C. 研究結果

#### (1) 君津市における7年間の推移

図に示したとおり、君津市の3小学校における鼻症状の有症率は1997年(25.5%)から2001年(28.4%)まではほぼ横ばいで大きな変化はみられなかったが、2002年には40.0%に上昇した。

ダニ特異IgE抗体陽性率は1997年に33.9%であったが、2003年には45.2%に増加し、アレルギー性鼻炎有症率も年々増加する傾向が認められた。

スギ特異IgE抗体陽性率は1999年から2001年までは年々増加していたが、2002年、2003年はやや低下した。スギ花粉症有症率は1999年から2002年までは年々増加し、2003年には低下していた。

#### (2) 気管支喘息、ダニ特異IgEとの関係

2001年に千葉県君津市、市川市の小学生2,500

名(血液検査を受診したものは2,093名)を対象とした調査では、気管支喘息(ATIS-DLD質問票の基準に準拠)を有するものは205名(8.2%)であった。これらのうち72.3%はアレルギー性鼻炎、25.9%はスギ花粉症を合併していたが、気管支喘息症状のないものではそれぞれ18.9%、8.3%に過ぎなかった。

喘息症状のあるもののダニ特異IgE抗体陽性率は92.8%であり、鼻症状を合併しているもの(97.6%)、喘息のみのもの(79.1%)よりも高率であった。喘息症状がなく鼻症状のあるもののダニ特異IgE抗体陽性率は64.3%、いずれの症状もないものは34.1%であった。

#### (3) 発症率の検討(縦断的観察)

2001年にアレルギー性鼻炎がなく、その後の2年間にアレルギー性鼻炎を発症したのについて検討した。2001年に喘息症状があったものでは53.8%、喘息症状がなかったものでは27.6%がこの間にアレルギー性鼻炎を発症しており、喘息症状があったものが有意に高率であった。同様に、この間にスギ花粉症を発症したものは喘息症状があったものでは33.9%、なかったものでは14.1%であり、喘息症状があったものが有意に高かった。

2001年に喘息症状がなく、その後の2年間に喘息を発症したものは、アレルギー性鼻炎があったもの(3.3%)は、なかったもの(0.6%)よりも有意に高率であった。一方、花粉症があったもの(1.7%)となかったもの(1.1%)の発症率の差は有意ではなかった。

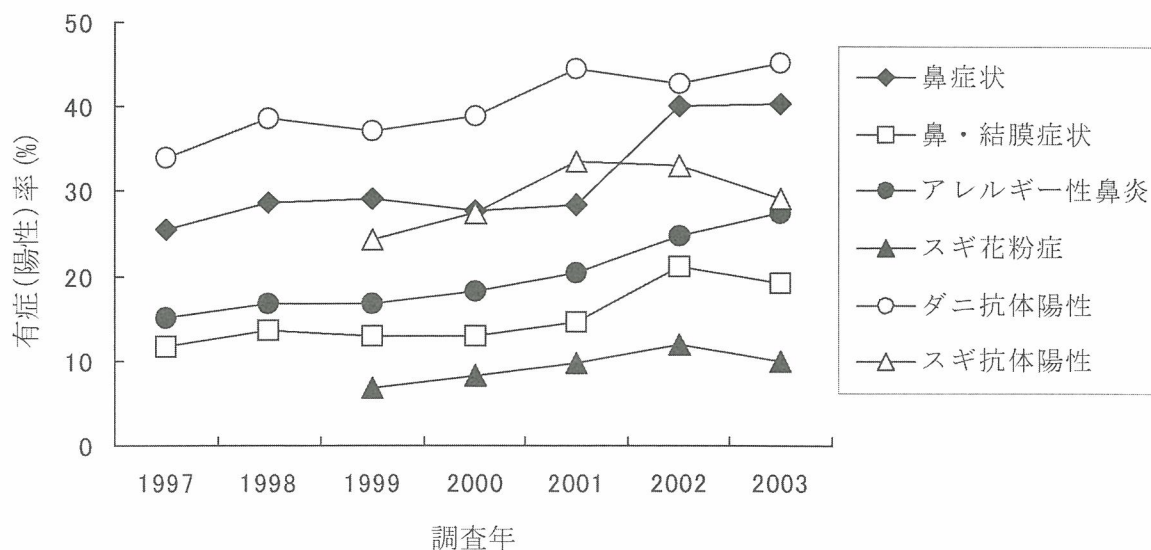


図 アレルギー性鼻炎有症率、ダニ・スギ抗体陽性率の年次推移



2001年に血液検査を受診し、ダニ特異 IgE 抗体陽性であり鼻症状がなかったものは245名であった。このうち、その後の2年間に53.2%が鼻症状を発症していた。ダニ特異 IgE 抗体価別の発症率を見ると、クラス4以上では65.9%、クラス2~3では40.2%であり、抗体価が高いものの発症率が有意に高かった。一方、2001年にダニ特異 IgE 抗体が陰性であったものの鼻症状発症率は23.0%と低かった。

2001年にダニ特異 IgE 抗体陽性であり喘息症状がなかったものは370名であった。このうち、その後の2年間に4.5%が喘息症状を発症していた。ダニ特異 IgE 抗体価別の発症率を見ると、クラス4以上では4.0%、クラス2~3では1.8%であり、抗体価が高いものの発症率が高かったが、その差は有意ではなかった。2001年にダニ特異 IgE 抗体が陰性であったものの喘息発症率は0.5%と低かった。

#### D. 考察

国際的に広く用いられている小児のアレルギーに関するISAAC質問票を用いて、1997年から2003年まで同じ地域の小学校を対象に継続して行った疫学調査の結果を用いて再解析を行い、アレルギー性鼻炎等の有症率の年次推移を検討した。

小学生のアレルギー性鼻炎有症率、ダニ特異 IgE 抗体陽性率は増加する傾向が観察された。スギ花粉症有症率、スギ特異 IgE 抗体陽性率は2003年に低下していたが、この年のスギ花粉飛散数が他の年よりも少なかったことを反映していると考えられた。

気管支喘息にアレルギー性鼻炎が合併する割合は72.3%と極めて高率であることが明らかとなった。喘息があったものでは、アレルギー性鼻炎がなくても観察期間中に新たに発症したものの割合が高率であった。一方、アレルギー性鼻炎があるものでは喘息を発症する割合が高いことも明らかとなった。

血液検査を行ったものについての解析では、ダニ特異 IgE 抗体陽性のもは気管支喘息及び鼻症状の有症率が高いことが示された。ダニ特異 IgE 抗体陽性でこれらの症状がなかったものも、観察期間中に新たに症状を発症するものの割合が高率であり、かつダニ特異 IgE 抗体価の高いものほど発症率が高いことが明らかとなった。これらの結果より、ダニ感作のレベルがアレルギー性鼻炎及び喘息発症のリスクとなっていることが示唆された。

#### E. 結論

同一地域において経年的に実施された疫学調査の結果より、小学生のアレルギー性鼻炎は増加傾向にあることが明らかとなった。アレルギー性鼻炎と喘息の合併は高率にみられ、喘息症状があったものでは、アレルギー性鼻炎がなくても観察期間中に発症したものの割合が高かった。血液検査の結果では、ダニ特異 IgE 抗体陽性とアレルギー性鼻炎及び喘息との関連が大きかった。ダニ陽性であったものはアレルギー性鼻炎及び喘息症状を発症する割合も高かった。

今後は、アレルギー性鼻炎および気管支喘息の症状の推移と病態の関連を明らかにするとともに、これらの疾患に対する治療の影響についても検討することが必要であると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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(1):19-25, 2005.

##### 2. 学会発表

1) 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季臨床大会. (アレルギー, 53(2,3) 236, 2004)

2) 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ぜん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)

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

：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

：下條 直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 講師

研究要旨

小児アレルギー性鼻炎患者の長期予後を明らかにするため、1970～1995年に千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来にて治療を受けた患者全員に連絡を取り、当科への再受診を依頼した。受診した177名について問診、診察、アレルギー検査を行い以前のデータと比較した。その結果、当時16歳以下の小児患者60名では、抗原特異的免疫療法（減感作療法）を受けた患者を除き、現在まで自然寛解はなく、自然改善も抗原により異なるが20～30%と低値であった。小児の自然改善率は、同時に検討した当時成人であった患者に比較して低値であった。抗原特異的免疫療法実施群は、小児においても60～70%に改善がみられており、その効果は長期にわたることが明らかとなった。一方、小児アレルギー性鼻炎と他の小児アレルギー疾患との関連を明らかにするため、小児科医と耳鼻科医による共同診察を行う prospective study を行った。小児科アレルギー外来に喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーにて通院中の患児にはアレルギー性鼻炎の合併が高い割合で認められた。また、当初喘息の合併がなかったアトピー性皮膚炎患児で2年間の経過観察中に18名中5名に喘息の発症がみられたが、この5名全例で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あるいは早期治療が喘息発症予防につながる可能性が期待されるが、今回の症例からは抗ヒスタミン薬による予防効果は不明であった。

A. 研究目的

小児アレルギー性鼻炎患者の自然改善は少ないとされているが、10年を超える長期の経過、予後について詳細な検討は行われていない。小児アレルギー性鼻炎の長期予後、ならびに成人になって発症したアレルギー性鼻炎患者の予後との違いを明らかにするために、1970～1995年に当科で検査、治療を受けたアレルギー性鼻炎患者のうち、当科を再受診された方について詳細な検討を行った。

また、他の小児アレルギー疾患である喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーとの発症や経過に関する相互関連を明らかにするため、これらの疾患にて小児科通院中の患児について耳鼻科医も共同診察を行う prospective な検討を行った。

B. 研究方法

1) 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。

2) 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。

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行った。



## C. 研究結果

1) 1970～1995年当科で治療を受けたアレルギー性鼻炎患者のうち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。

2) 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。

## D. 考察

小児ハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎、小児スギ花粉症に対して薬物治療を中心に行った群での10～30年の長期経過をみると20～30%程度しか改善がみられていないが、抗原特異的免疫療法の改善以上の割合は77%前後と高く、効果が治療終了後も長期に持続することが明らかになった。但し、消失あるいは治療不要の著明改善を示したのは20%程度であった。皮膚テスト、血清中特異的IgE抗体は症状の改善がみられても変化が無いことが多く、症状の変化とは関連しなかった。

一方、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。

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

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前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。

## E. 結論

- ・小児アレルギー性鼻炎の自然寛解は少なく成人へ移行する。抗原特異的免疫療法の有効性の持続は長期に期待される。
- ・小児アレルギー性鼻炎の診断には鼻内所見、鼻汁好酸球検査の有用性が高い。
- ・喘息合併のないアトピー性皮膚炎、食物アレルギー患児のアレルギー性鼻炎の合併率は高い。
- ・アレルギー性鼻炎の早期治療介入は喘息発症の予防につながる事が期待される。

## 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. 27: 62-66, 2006.
- ・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.
- ・大塚雄一郎, 花澤豊行, 岡本美孝: 鼻炎とロイコトリエン アレルギー科 17:428-435,2004.
- ・小林皇一: 花粉症の検査と診断の方法 からだの科学 235:50-52,2004.
- ・櫻井大樹: 妊産婦の花粉症 からだの科学 235:62-63,2004.

### 2. 学会発表

- ・米倉修二, 大川徹, 茶藪英明, 花澤豊行, 岡本美孝：小児アレルギー性鼻炎の長期予後についての検討. 第 24 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 平成 18 年 3 月, 三重
- ・米倉修二, 大川徹, 櫻井大樹, 花澤豊行, 岡本美孝, 仲野公一, 嶋田耿子, 熊原恵一郎：小児におけるアレルギー性鼻炎の実態—経年変化の追跡— (第 1 報). 第 44 回日本鼻科学会. 平成 17 年 9 月, 大阪
- ・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
- ・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



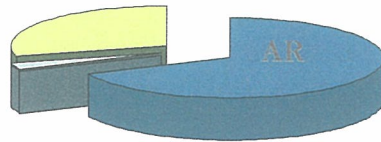
図1

## 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%)

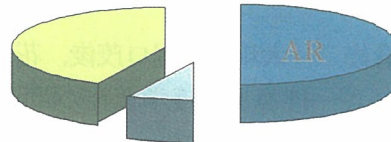
■ AR □ sub clinical AR □ 非AR

\*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

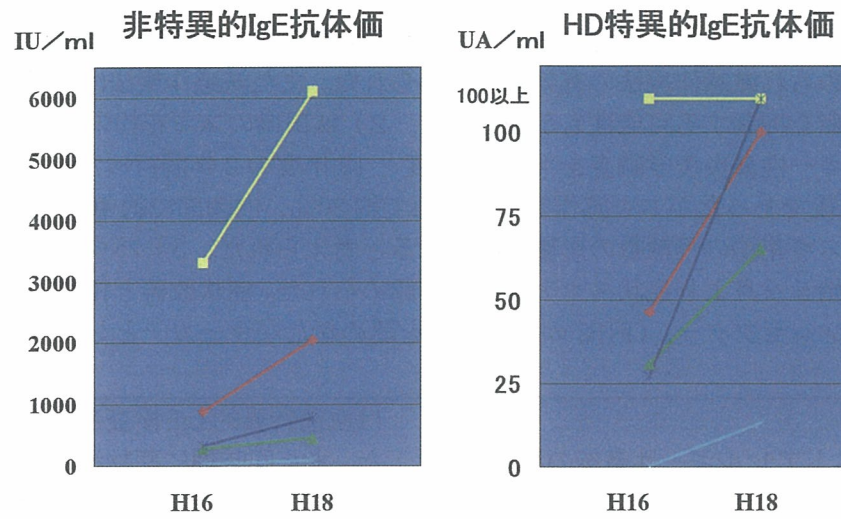
図2

## 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長期予後、疫学調査、舌下免疫療法の評価についての研究

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) 小児アレルギー性鼻炎の長期予後の検討では、減感作療法群で成人期の鼻症状の重症度が薬物療法群に比較し改善が認められ減感作療法の有効性が認められた。また減感作療法は、薬物療法に比較し喘息の成人への移行と発症を抑制する可能性も示唆された。2) 秋田県のスギ花粉飛散の少ない沿岸部と多い内陸部で小児アレルギー性鼻炎疫学調査を平成 17 年度と 18 年度の 2 年間行った。ハウスダストの感作率は地域差なく 50%前後であったがスギ感作率は沿岸部で約 20%、内陸部で約 40%と飛散数の多い地域ほど高かったことからスギ花粉の飛散数の影響が関与すると考えられた。3) 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の発現の低下やケモカインレセプター、CRTH2 の発現低下を認め新たなマーカーとして有用となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

1) 小児ハウスダストアレルギー性鼻炎の減感作療法、薬物療法といった治療の長期予後、経過について検討を行い、小児アレルギー性鼻炎と喘息、アトピー性皮膚炎発症との関連についても retrospective な検討を行い、小児アレルギー性鼻炎の治療意義を検討した。  
2) 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。  
3) 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充分検討されていない。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) 1976～1985 年に秋田大学医学部付属病院耳鼻咽喉科でハウスダスト抗原エキスによる減感作療法を施行した小児ハウスダストアレルギー性鼻炎症例について治療効果、現在の鼻症状の有無、喘息についてアンケート調査と可能な症例で

は血清特異的 IgE 検査及び鼻汁好酸球検査を行った。また同時期に薬物治療を中心に行った症例についても同様に調査を行った。

2) 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。

3) 対象は 9 歳女兒と 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

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



### C. 結果

1) アンケート発送数は154であったが返信のあったものは61名で、回収率は39.6%であった。有効症例は薬物療法群29例(男性19例、女性10例)、減感作療法群28例(男性18例、女性10例)であった。

薬物療法群では治療施行時の年齢は4歳から16歳(平均9.5歳)であり、治療後の経過期間は12年から28年(平均18.6年)であった。治療施行時の重症度は軽症5例(17.2%)、中等症10例(34.5%)、重症14例(48.3%)であった。現在の重症度は消失8例(27.6%)、軽症1例(3.4%)、中等症9例(31.0%)、重症11例(37.9%)であり、約3割の小児アレルギー患者が自然治癒していた。しかし全体的にみると7割の患者が現在も中等症以上であり症状が持続していた。4名に初診時喘息の合併を認め2名が成人喘息へと移行した。後に2例喘息の発症を認めうち1例は現在も治療中である。一方減感作療法施行時の年齢は3歳から16歳(平均9.3歳)であり、治療後の経過期間は19年から27年(平均23.6年)であった。減感作療法施行期間は6カ月から6年で平均2年5カ月であった。減感作療法施行時の重症度は軽症3例(10.7%)、中等症8例(28.6%)、重症17例(60.7%)であり中等症以上の割合が約9割と薬物療法群に比較すると重症度が高かった。現在の重症度は消失9例(32.1%)、軽症8例(28.6%)、中等症6例(21.4%)、重症5例(17.9%)であり中等症以上が約4割に減少しており薬物療法群に比較しより症状の改善傾向を認めた。6例に初診時小児喘息の合併を認めたがうち5例が治療後治癒し、1例は成人喘息へと移行した。喘息の新たな発症例は認めなかった。特異的IgEを測定した症例は減感作群13例、薬物群12例であった。測定した結果、両群とも現在の症状の有無にかかわらず全例RASTスコア2以上の抗体陽性者であった。鼻汁好酸球検査を行えた症例は薬物療法群16例、減感作療法群14例であった。薬物療法群では8/16例(50%)が好酸球陽性であったが減感作療法群は1/14例(7.1%)のみであった。

2) スギ飛散が少ない沿岸部と飛散が多い内陸部の学童(小学5年生と6年生)を対象とした。平成17年度、沿岸部92名(男子50名、女子42名)、内陸部96名(男子44名、女子52名)、平成18

年度、沿岸部64名(男子29名、女子35名)、内陸部87名(男子38名、女子49名)に調査を行った。各校ともに同意の得られなかった数名を除いたほぼ全員の検査が可能であり対象の偏りはないと考えられた。過去10年の沿岸部のスギ飛散量の平均は1282個/cm<sup>2</sup>で内陸部は約2倍の2683個/cm<sup>2</sup>の飛散量であった。

RASTスコア2以上のハウスダスト特異的IgE抗体陽性率は、沿岸部(17年度54.3%、18年度45.3%)、内陸部(17年度49.0%、18年度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度沿岸部で(17年度22.8%、18年度15.6%)、飛散の多い内陸部(17年度41.6%、18年度39.1%)と沿岸部に比較し有意に高かった。RASTスコアの平均はスギに比較しハウスダストで高い傾向にあったが、いずれも地域差はなかった。抗体陽性児の鼻炎発症率は、ハウスダスト沿岸部(17年度45.8%、18年度51.7%)、内陸部(17年度46.9%、18年度51.1%)、スギ沿岸部(17年度33.3%、18年度36.4%)、内陸部(17年度35.7%、18年度38.2%)と地域差は認めなかった。

3) 2名とも舌下免疫療法を開始し5ヶ月後から症状スコアの改善を認めた(3.3から2.3、2.1から0.9)。好酸球接着分子(CR3, LFA-1)の平均蛍光強度(MFI)は1例で治療後低下を認めた。2例ともにケモカインレセプターCCR3、PGD2レセプターCRTH2の発現低下を認めた。

### D. 考察

1) 長期的な小児ハウスダスト鼻アレルギー追跡調査により、小児期に感作、発症した場合、特異的IgE抗体陽性は成人となっても変わらないものの約3割の症例が症状が消失し自然治癒しうる事が明らかとなった。さらに減感作療法群で成人期の鼻症状の重症度が薬物療法群に比較し改善が認められ減感作療法の有効性が認められた。薬物療法群では4例の喘息合併を認め2例、成人へと移行したが、減感作療法群では6例中1例のみしか成人への移行を認めず、また薬物療法群では2名新たな喘息発症例を認めたが減感作療法群では認めなかったことから減感作療法が成人喘息への移行と発症を抑制する可能性も示唆された。

2) 秋田県におけるスギ花粉飛散数の多い内陸部と少ない沿岸部における小児アレルギー性鼻炎



の疫学調査を2年連続で行い比較検討をおこなった。ハウスダストの感作率は地域差なく50%前後であったがスギ感作率は飛散数の多い地域ほど高かったことからスギ花粉の飛散数の影響が関与すると考えられた。

3) 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。症状改善と相関し好酸球接着分子の発現の低下やケモカインレセプター、CRTH2の発現低下を認め新たなマーカーとして有用となる可能性が示唆された。今後長期的な検討が必要であると同時に例数を増やし検討する必要があると考えられた。

## E. 結論

秋田県学童の約50%がハウスダストに感作されていることが明らかとなった。スギ感作にはスギ花粉の飛散数の影響が関与すると考えられた。小児期のハウスダスト減感作療法は、成人への鼻症状改善の可能性が期待できまた喘息の成人への移行と発症予防の点からも効果が期待できると考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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(5):882-8, 2004

Itasaka Y, Miyazaki S, Yin M, Ishikawa K, et al: Effectiveness of surgical treatments for obstructive sleep-related breathing disorders: upper airway pressure analysis. *Sleep and biological rhythm* 3:114~121, 2004

Min Yin, Soichiro Miyazaki, Kazuo Ishikawa et al. A preliminary study on application of portable monitoring for diagnosis of obstructive sleep apnea. *Auris Nasus Larynx* 32:151~156, 2005

Min Yin, Soichiro Miyazaki, Kazuo Ishikawa et al. Is pulse transit time useful in differentiating respiratory

events for patients with a sleep breathing disorder? A pilot study. *Sleep and biological rhythm* 2:199~208, 2004

Hiromoto Kimura, Masahiro Kawatani, Eiko Ito, Kazuo Ishikawa. PACAP facilitate the nerve regeneration factors in the facial nerve injury. *Regulatory Peptides* 123: 135~138, 2004

Ishikawa K.: Vertigo and Balance: clinical aspect. (in) *Hearing Impairment - An invisible disability-* (eds. J Suzuki, T Kobatashi, K. Koga) pp309~317, Springer Verlag, Tokyo, 2004

Kazuo Ishikawa, Yan Wang, Weng Hoe Wong, Yoshiaki Itasaka. Gait instability in patients with acoustic neuroma. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 124:486~489, 2004

Shinsuke Suzuki, Mitsuru Sato, Haruki Senoo, Kazuo Ishikawa: Direct cell-cell interaction enhances pro-MMP-2 production and activation in co-culture of laryngeal cancer cells and fibroblasts: involvement EMMPRIN an MT1-MMP. *Exp cell Res* 293:259~266, 2004

Teruyuki Satoh, Nobuhiro Ban, Tetsusi Furukawa, Kazuo Ishikawa, Nobuya Inagaki. Pathophysiological role of Wolflamin mutations in Wolfram syndrome. *Akita J Med* 32:15~25, 2005

Weng Hoe Wong, Eatock RA, Kazuo Ishikawa. The negatively activating potassium conductance of rat cochlear hair cells. *Akita J Med.* 31:53~62, 2004

Min Yin, Soichiro Miyazaki, Kazuo Ishikawa: Evaluation of type 3 portable monitoring in unattended home setting for suspected sleep apnea: factors that may affect its accuracy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 134:204~209, 2006

Yan Wang, Kohei Honda, Shinsuke Suzuki, Kazuo Ishikawa : Giant cell tumor at lateral skull base. *Am J Otorhinolaryngol* 27:64~67, 2006

Juntian Lang, Shinsuke Suzuki, Kohei Honda, Tatsuya Fujiyoshi, Kazuo Ishikawa: Sweat duct carcinoma of lip with multiple cervical lymph nodes metastasis. *Auris Nasus Larynx* 33:337-341, 2006

Min In, Kohei Honda, Kazuo Ishikawa, et al : Clinical analysis of 98 cases of cancer of the ear - multiinstitutional clinical study in northern Japan - *Auris Nasus Larynx*. 33:251~257, 2006

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

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

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

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

本田耕平 : アレルギー相談室 Q&A 点鼻血管収縮薬の使い方. *アレルギーの臨床* 26 : 82, 2006

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

## 2.学会発表

Honda K, Fukui N, Ito E, Ishikawa K: Prevalence of Japanese cedar pollinosis among children in coastal and mountainous areas in Akita prefecture. 11<sup>th</sup> Korea-Japan joint meeting of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery (Pusan, 2006)

本田耕平、石川和夫 : PPAR $\gamma$  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)

本田耕平、石川和夫 : PPAR $\gamma$  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)

本田耕平、石川和夫 : PPAR $\alpha$  と好酸球及びアレルギー性気道炎症制御-PPAR $\alpha$  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)

本田耕平、石川和夫 : PPAR $\alpha$  及び $\gamma$  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)

本田耕平、石川和夫 : PPAR $\alpha$  及び $\gamma$  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)

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

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

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 (鳥羽、2006)

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)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
予定なし。



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）  
総合研究報告書

小児アレルギー性鼻炎発症に関連する因子に関する研究

分担研究者：河野陽一 千葉大学大学院医学研究院小児病態学教授

研究要旨

- 1) 千葉県内の病院通院中の小児気管支喘息患者におけるアレルギー性鼻炎の合併率は75%であり、60%では通年性鼻炎であった。また3歳までの鼻炎を有する気管支喘息患者の15%はすでにスギ花粉症に罹患していることが推測された。多くの患者では気管支喘息の発症が鼻炎と同時あるいは1年以上先行していたが、鼻炎発症が喘息発症に1年以上先行する患者も10数%存在した。
- 2) ダニ感作と気管支喘息、鼻炎の関連の検討では、ダニ特異IgE値は鼻炎、喘息の発症と関連し、さらに気管支喘息患者（鼻炎の合併のありなしにかかわらず）におけるダニ特異IgE値は鼻炎のみの患者に比べて有意に高値であり、ダニ感作のレベルが小児期のアレルギー性鼻炎、気管支喘息の発症に深く関与することが示された。
- 3) 千葉市在住の3歳児、小学生、大学生のアレルギー性鼻炎有病率は、それぞれ27.7%、36.9%、43.3%であり、年齢と共に上昇していた。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。
- 4) 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。
- 5) 以上の結果から、アレルギー性鼻炎の多くが幼児期に発症すること、小児期のアレルギー性鼻炎発症にはダニを主とするアレルゲン曝露／感作と家族歴・性別等の因子が重要であることが示された。リスクを有する3歳児を対象として診断・治療を行なうことが、アレルギー性鼻炎の発症・悪化予防の点からは重要であると考えられる。

研究協力者

下条直樹、鈴木修一、井上祐三朗、有馬孝恭、富板美奈子  
(千葉大学大学院医学研究院小児病態学)  
山口賢一 (千葉市立海浜病院小児科)  
仲野公一 (千葉市立青葉病院耳鼻咽喉科)  
星岡 明 (千葉県こども病院アレルギー科)  
島 正之 (兵庫医科大学公衆衛生学)  
山越隆行 (うたせ耳鼻咽喉科アレルギー科)  
鈴木洋一 (千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学)

を阻止するための方策を確立するために、小児のアレルギー性鼻炎の疫学的調査を行ない小児期アレルギー性鼻炎発症に関連する情報を得ることを目的とした。

B. 方法

1) 小児気管支喘息とアレルギー性鼻炎の関連

千葉大学および関連病院の小児科を受診している1歳から18歳までの気管支喘息患者を対象としてアレルギー性鼻炎の有無と発症時期等に関するアンケート調査を行った。アレルギー性鼻炎の診断は明確な感染症状がなく2週間以上続く鼻炎症状（鼻閉単独を除く）によった。

2) 小学生におけるダニ感作とアレルギー性鼻炎、気管支

A. 研究目的

1) 本分担研究では、小児アレルギー性鼻炎の成人への移行

## 喘息の関連

ダニ特異IgE値を測定した千葉県内の一般小学生を2年追跡し、喘息、鼻炎の発症率をISAAC, ATS-DLD質問票により検討し、喘息、鼻炎の児童のダニ特異IgE値を比較検討した。さらに、千葉大学および関連病院小児科を受診している喘息患者、市中実地耳鼻科医を受診している鼻炎患者を対象にダニ特異IgEを測定した。

### 3) 幼児一般集団におけるアレルギー性鼻炎と発症関連因子の調査

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。千葉市3歳児健診においては環境・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) 小児気管支喘息とアレルギー性鼻炎の関連

557名の気管支喘息患者からのアンケートでは、75%にアレルギー性鼻炎が合併していた。鼻症状としては年少児では水様性鼻汁の率が高かった。スギ花粉症の合併は全体では35%に認められ、3歳以下の喘息患者でも15%がスギ花粉症を合併していると考えられた(図1)。喘息と鼻炎の初発症状の検討では、多くの症例では気管支喘息の発症が鼻炎と同時あるいは1年以上先行していたが、鼻炎発症が喘息発症に1年以上先行する患者が18.5%存在した(図2)。

### 2) 小学生におけるダニ感作とアレルギー性鼻炎、気管支喘息の関連

一般小学生2500名を対象とした追跡調査ではダニ特異IgE値が高いほど2年以内の鼻炎、喘息の発症率が高かった(図3)。ダニ感作があると考えられるスコア2以上の喘息小学児における鼻炎合併率はダニ特異IgEクラス1以下の喘息児に比べて有意に高かった(表1 77.9% vs 25%,  $P < 0.001$ )。同様に病院通院中の喘息患者においてコナヒョウヒダニ特異IgEクラス2以上の喘息児での鼻炎合併率はクラス1以下の喘息児に比べて有意に高かった(表2

78.4% vs 50%,  $P = 0.027$ )。小学校喘息患者のヤケヒョウヒダニ特異IgE値は鼻炎のみの患者に比べて有意に高かった(表3 139.7 vs 8.29,  $P < 0.001$ )。同様に病院・医院通院中の喘息患者のコナヒョウヒダニ特異IgE値は、鼻炎のみの児に比べて有意に高かった(図4 58.2 vs 40,  $P = 0.001$ )。

### 3) 幼児一般集団におけるアレルギー性鼻炎と発症関連因子の調査

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。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5)。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6)。

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4)。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。

## D. 考察

初年度の本調査での小児気管支喘息におけるアレルギー性鼻炎の合併率は75%であり、これは従来からの本邦で



の調査結果と一致していた。またスギ花粉症の合併も全体で35%、3歳以下でも15%と、喘息におけるアレルギー性鼻炎の合併が年少児でも存在することが示唆された。成人ではアレルギー性鼻炎の発症が喘息よりも先行することが報告されているが、本調査では鼻炎先行型患者も少数存在するものの多くは鼻炎が喘息と同時発症か喘息発症が鼻炎発症に先行するという結果であった。その理由としてはいくつかの可能性があげられる。ひとつは、小児期の喘息ではアレルゲン感作が明確でない年少児からウイルス感染に伴い喘鳴が惹起されうることである。このような患者ではアレルゲン曝露により惹起されるアレルギー性鼻炎よりも初回喘鳴が早期である可能性がある。もう一つの可能性は小児のアレルギー性鼻炎の症状が典型的でなく、成人に比べて気づかれにくいことである。小児の気管支喘息は多くが食物アレルギーやアトピー性皮膚炎などで受診するが、抗ヒスタミン薬が治療に用いられることもまれではない。抗ヒスタミン薬により鼻炎症状が軽度となれば鼻炎症状はさらに明確ではなくなる。実際に千葉大学小児科を受診している食物アレルギー、アトピー性皮膚炎の幼児の多くが自覚あるいは他覚症状に乏しいにも関わらず耳鼻科医の詳細な診察によりアレルギー性鼻炎を合併していた。

第2年度の本研究によって、小児のアレルギー性鼻炎は非アトピー型喘息よりもアトピー型喘息に多く合併することが示された。本邦の小児喘息患者の90%がダニに感作されているといわれ、今回の調査結果は我が国が欧米と比較してダニ感作率が高いことを反映していると考えられる。鼻炎と喘息にはアレルゲン感作のみでなく気道過敏性という共通因子があると考えられるが、この結果は我が国のような環境ではダニ感作が鼻炎・喘息の重要な発症因子であることを示している。さらに本研究にてダニ感作の程度が鼻炎・喘息の発症に関連することが示唆されたことから、鼻炎・さらに喘息の発症予防における感作対策の重要性が確認された。実際、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎の幼児でアレルギー性鼻炎を発症する患者ではダニ感作が先行することが半明している。

最終年度の研究では、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。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。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。しかしながら先に述べたように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。

## E. 結論

1) 小児のアレルギー性鼻炎、気管支喘息の発症にはダニ感作が重要な環境因子である。

2) 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、危険因子を有する3歳児を対象として診断、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

(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

(4) Shimojo, N., Suzuki, S., Tomiita, M., Inoue, Y., Nakano, K. and Kohno, Y. Allergic rhinitis in children: association with asthma. Clin. Exp. All. Rev. 4, 21-25, 2004.

### 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

(4) 下条直樹, 河野陽一, 山越隆行, 島正之 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 アレルギー 54:237, 2005

(5) 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 アレルギー 53:825, 2004

(6) 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(会議録) 日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会誌 2:183, 2004

(7) 鈴木修一, 下条直樹, 富板美奈子, 河野陽一 小児気管支喘息患児におけるアレルギー性鼻炎に関するアンケート調査 アレルギーの臨床 24:337, 2004

## G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

図1 喘息に合併した鼻症状の年齢別季節性

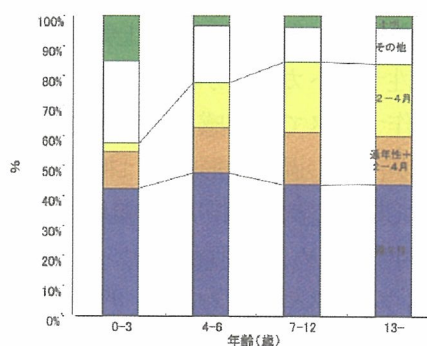
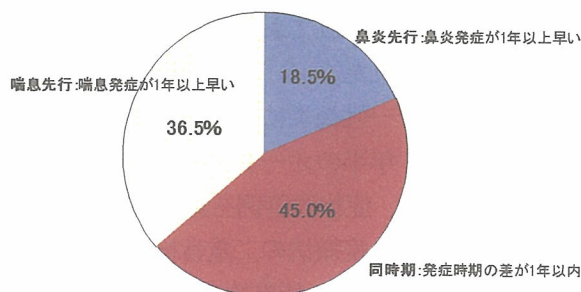


図2 初回喘鳴年齢と鼻炎発症年齢の関連





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

分担研究者：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  
研究協力者：岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院人日咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授  
留守 卓也 千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科 助手  
松崎 全成 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  
工藤 典代 千葉県衛生短期大学教授  
大川 徹 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 助手  
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  
安枝 浩 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター室長

研究要旨

急性上気道炎は特に小児で罹患頻度が高いが、この急性上気道炎がアレルギー性鼻炎に及ぼす影響について検討を行ったところ、急性上気道炎罹患時には一過性の鼻粘膜の過敏性亢進がみられ、鼻汁中には各種炎症性サイトカインが検出され、病状推移と関連がみられた。マウスを用いた感染実験から、アレルギー感作マウスでは非感作マウスに比較して RS ウイルス鼻内接種後に著しい鼻粘膜過敏性の亢進がみられたが、この過敏性形成には神経ペプチドの関与が示唆された。

一方、上気道の代表的粘膜リンパ組織であり、小児期に活発な増殖を示す扁桃のアレルギー性鼻炎に対する影響を検討するため、小児扁桃のウイルスやアレルゲンに対する特異的免疫応答を検討したところ、小児扁桃中にはRSウイルスやインフルエンザウイルスに対するメモリーT細胞が末梢血に比較して著しく高い割合で存在し、同時に末梢血にはみられない調節性 T 細胞も扁桃には認められた。扁桃は過剰な免疫応答の抑制作用を有する可能性が考えられた。

さらに、扁桃摘出を受けた小児のアレルギー性鼻炎に摘出が及ぼす影響を追跡調査したところ、早期に鼻症状の改善が40～50%のアレルギー性鼻炎の患児にみられ、術後5年以上改善効果は継続してみられた。扁桃摘出後に発熱回数、かぜ罹患数、学校欠席数などの上気道感染によると考えられる症状が60～80%の小児でみられており、アレルギー性鼻炎の症状の改善は扁桃摘出による上気道感染の減少に起因すると考えられた。

小児アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の有効性、安全性を検討するために小児ボランティア患者48名に1～1年半のオープン試験を行ったところ、CTC分類でgrade 2を超える有害事象は認められなかった。一方で、症状改善例を認め有効性が期待された。成人スギ花粉症患者63名を対象とし、偽薬を対象とした舌下免疫療法の二重盲検試験の結果からは、症状の改善効果、スギCry j特異的IgG4抗体の上昇、さらにスギCry j特異的Th2細胞クローンサイズの花粉飛散による増大の抑制がみられ、今後の作用機序を含めた舌下免疫療法の検討に意義ある結果が得られた。

A. 研究目的

喘息、なかでも小児喘息では、急性上気道炎が最大の喘息発作の増悪因子としてよく知られている。気道の入口部に位置する鼻は、常時種々の微生物の曝露を受けていると考えられるが、アレルギー性鼻

炎に及ぼす急性上気道炎の影響は明らかではない。特に小児では気道感染の罹患が成人に比べて非常に高いことが知られており、小児アレルギー性鼻炎の発症、治療、予防を検討する上で小児の上気道のアレルゲンと同時に微生物、なかでも急性上気道炎の



原因の大半を占めるウイルスに対する免疫応答の検討も不可欠である。扁桃は、上気道に存在する代表的粘膜リンパ組織であり、小児期にその活動が盛んで増殖も5歳前後をピークとして認められる。しかしマウスで知られているNALTとは解剖学的のみならず機能的にも違いがあり、ヒト扁桃の作用は不明な点が多い。そこで上気道感染時の鼻粘膜過敏性、鼻汁中の炎症メディエーターの検討、扁桃でのウイルスに対する免疫応答、アレルギー性鼻炎患児の扁桃摘出の鼻症状に及ぼす影響について検討した。

また、これまでの当班研究において、抗原特異的免疫療法(減感作療法)は、特に自然改善の少ない小児アレルギー性鼻炎患者においても有効であり、その効果は治療後も長期に持続することが明らかになった。しかし、従来の免疫治療は皮下注射で行われるため患者は少なくとも2年間以上にわたって計50回を超える頻回な通院が必要であり、さらに稀とはいえ重大なアナフィラキシーといった副作用の発現の危惧など患者負担が大きい。南欧州で盛んに行われている舌下免疫療法は有効性が評価され、またアナフィラキシーといった重篤な副作用の報告はない。そこで、今回スギ花粉症、ハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎に対する小児での舌下免疫療法の安全性、有効性についての検討と、より科学的に有効性や作用機序を明らかにするために二重盲検試験と血液サンプル処理が可能な成人スギ花粉症患者に対する検討も合わせて行った。

## B. 研究方法

- 1) 急性上気道炎に罹患した成人の鼻粘膜のヒスタミンに対する反応性、鼻汁中のヒスタミン濃度、各種炎症性サイトカインの濃度を継時的に測定した。B6マウスに卵白アルブミン(OVA)を抗原としてAlumと共に腹腔内感作ついで経鼻感作を行い実験的鼻アレルギーモデルマウスを作製し、小児で気道感染の頻度が高いRSウイルスを用いて経鼻接種を行い、鼻粘膜の抗原、及びヒスタミンに対する反応性を鼻かき発作を指標として検討した(図1)。さらに、抗IL-5抗体、NK-1/NK-2受容体拮抗薬、点鼻ステロイド、抗ブラディキニン薬の投与を行い、IL-5、神経ペプチドなどの影響を検討した。
- 2) 手術により摘出した小児口蓋扁桃より扁桃リンパ球を分離し、RSウイルスのF糖タンパク、インフルエンザウイルスのM12抗原のそれぞれ

class I拘束性の合成ペプチドを用いて刺激した。また、ダニ抗原についてはDerf1,Derf2のclass II拘束性合成ペプチドのカクテル、スギ抗原についてはCrj-1, Crj-2のclass II拘束性合成ペプチドのカクテルを開いて刺激を行った。これらの抗原ペプチドに対する特異的T細胞クローンの検出、解析はELISPOT法により行った。

- 3) 扁桃摘出後5年、及び1年が経過した小児それぞれ268名、104名について扁桃摘出前と比較した最近の上気道炎の症状や罹患の程度、いびきや学校、保育園への欠席状況、喘息やアレルギー性鼻炎を合併している場合にはそれらの症状の変化についてアンケート調査を行った。
- 4) 小児スギ花粉症、ならびにハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法を1年半実施し、安全性、臨床的有効性について検討した。
- 5) 成人スギ花粉症ボランティア患者を対象にinactive placeboを対象にスギ花粉エキスをを用いた二重盲検試験を実施した。2005年10月から2006年5月まで67名(実薬44名、偽薬23名)にエキスの投与を行い、安全性はCTCAE第3版の基準で、鼻症状に対する有効性は鼻アレルギー日記から症状のスコア、薬物スコアから解析した。免疫学的パラメーターとして血清総IgE値、Cry j特異的IgE値、特異的IgG値、および特異的IgG4、末梢血リンパ球中のスギ特異的IL-4、IL-5産生細胞のクローンサイズについて測定した(図1)。

## 倫理面への配慮

本研究の実施にあたり、千葉大学大学院医学研究院の倫理委員会への申請を行い、許可を受けた。急性上気道炎患者の研究参加についても文書による同意を得て行い、マウスを用いた研究は動物実験委員会の規定に従い遂行した。扁桃摘出の影響の調査では保護者への説明と参加への同意を得て行われた。舌下免疫療法によるアレルギー性鼻炎症状の影響に関する検討についても、小児では保護者、成人では本人の同意を文書により得て行われた。

## C. 研究結果

- 1) アレルギーを合併していない急性上気道炎患者でも発症後一過性にヒスタミンに対する鼻粘膜過敏性の亢進が認められ、鼻汁中にはIL-8, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ といった炎症性サイトカインが検出され、炎症の改善期には炎症性サイト