

FIG. 6. Intergenic transcripts are preserved in memory Th2 cells. *A*, detection of non-coding intergenic transcripts of the *IL-13* and *IL-4* gene loci in memory Th2 cells. Freshly prepared KJ1⁺ CD4⁺ T cells (*Fresh*), memory Th2 cells (*Memory*), and effector Th2 (*Effector*) were prepared described in Fig. 5, and total RNA was prepared. To avoid contamination of genomic DNA, samples were treated with DNase I. Non-coding transcripts were determined by a semiquantitative RT-PCR analysis with 3-fold serial dilution of template cDNA. The ratios of band intensity of the fresh and memory cells to that of effector cells are depicted in the lower panel. Three independent experiments with different T cell preparations were performed with similar results. *B*, non-coding transcription in IL-4-deficient memory Th2 cells. The levels of intergenic transcription in IL-4-deficient memory Th2 cells were determined as described above. *C*, memory Th2 cells were prepared as in *A*, and stimulated with anti-TCR mAb for 48 h in the presence or absence of 100 nM of FK506. Non-coding transcripts were assessed as in *A*. The ratios of band intensity of cells after anti-TCR stimulation in the presence (+FK506) or absence (*Control*) of FK506 to that of before stimulation (*no stim.*) are summarized in the lower panel. *D*, levels of mature IL-4 and IL-13 transcripts in the cells as in *C*. Three independent experiments with different T cell preparations were performed with similar results.

induced by anti-TCR stimulation in memory Th2 cells, and these were found to be significantly inhibited in the presence of FK506 (Fig. 6D). These results suggest that the intergenic transcripts of the *IL-13* and *IL-4* gene loci were generated by a distinct signaling mechanism as compared with that for mature IL-13 and IL-4 mRNA.

Histone Methylation (H3-K4) in the Long Range Region of the IL-13 and IL-4 Gene Loci Is Totally Preserved in Memory Th2 Cells—It has been reported that the methylation of histone H3-K4 is well correlated with active chromatin in transcription and some specific role in the maintenance of H3-K9/14 acetylation in mammalian systems (50). Consequently, we analyzed the methylation status of histone H3-K4 of the *IL-4* and *IL-13* gene loci in fresh DO11.10 Tg KJ1⁺ CD4⁺ T cells (*F*), memory (*M*), and effector (*E*) Th2 cells using a series of primer pairs and anti-di- and tri-methyl histone specific Abs (Fig. 7A). The relative intensity profiles are depicted in Fig. 7B. The relative levels of di (Me₂)- or tri (Me₃)-methylation at histone H3-K4 of the *IL-4* and *IL-13* gene loci were low in fresh CD4⁺ T cells, but there was substantial methylation at the site in memory Th2 cells and effector Th2 cells to almost equivalent levels. These results suggest that histone methylation (H3-K4) in the long range region of the *IL-13* and *IL-4* gene loci is totally preserved in memory Th2 cells.

Memory Th2 Cell-specific Accumulation of Pol II Complex at Specific Intergenic Regions (CNS1, IL-4p, and V_A Enhancer)—Because some of the histone methyltransferase for H3-K4 functionally interacted with Pol II (26), CHIP assay with anti-Pol II Ab was performed. Interestingly, strong bindings of Pol II to specific regions, *i.e.* CNS1 (17), *IL-4* promoter (22), and V_A enhancer (27) sites, and a weak binding to the CGRE site (8)

were observed in memory Th2 cells (Fig. 7C). In addition, weak binding of Pol II was observed at almost all regions of the *IL-4* and *IL-13* gene loci in effector Th2 cells. Although nineteen regions throughout the *IL-13* and *IL-4* gene loci were analyzed, the strong binding of Pol II was observed at only these three sites in memory Th2 cells (Fig. 7C). We also tested additional 12 sites within the region, but found no additional strong sites (data not shown). The binding of TFIIIB was observed at the same three strong binding sites for Pol II (CNS1, IL-4p, and V_A enhancer; Fig. 7D). These results indicate that highly restricted accumulation of Pol II complex to specific sites is unique to memory Th2 cells, and may play a role in the maintenance of intergenic transcription and histone methylation (H3-K4) in the *IL-13* and *IL-4* gene loci in memory Th2 cells.

DISCUSSION

In the present study, we investigated the molecular basis for the maintenance of Th2 cytokine production in memory Th2 cells using *in vivo* generated OVA-specific memory Th2 cells. These memory Th2 cells appeared to have typical memory Th2 cell phenotypes as evidenced by the prompt proliferation upon restimulation with a low dose antigen (Fig. 1C) and the production of large amounts of Th2-specific cytokines (Fig. 2).

It is known that IL-4-induced STAT6 activation and the subsequent induction of GATA3 protein are essential for chromatin remodeling including histone hyperacetylation in developing Th2 cells (22). In developed Th2 cells, the production of IL-4 and IL-13 is not dependent on IL-4 (51, 52). Here, we assessed the role for IL-4 in the generation and the maintenance of memory Th2 cells, and found that IL-4 is dispensable (Fig. 4). In addition, the expression of GATA3 protein may not

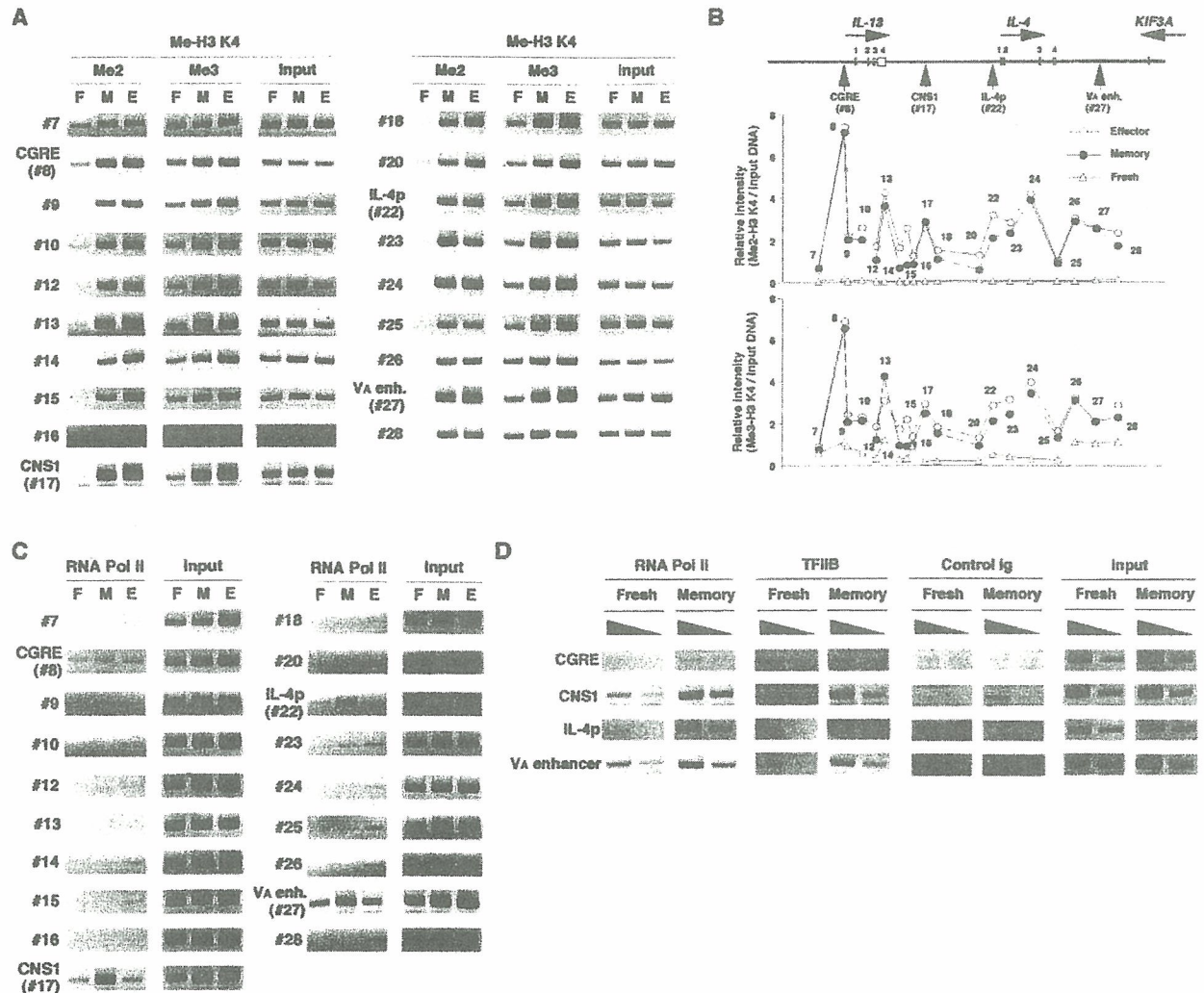


FIG. 7. Histone methylation (H3-K4) in the long-range region of the *IL-13* and *IL-4* gene loci and accumulation of Pol II complex in memory Th2 cells. *A* and *B*, histone H3 (K4) methylation of the *IL-13* and *IL-4* gene loci in memory Th2 cells. Anti-dimethyl- or anti-trimethyl-histone H3 (K4) antibodies and the indicated specific primer pairs were used. Shown are the PCR product bands for each primer pair (*A*) and Me2/Input (*B*, upper) and Me3/Input ratio (*B*, lower). Three independent experiments were done with similar results. *C*, binding of Pol II to highly restricted sites of the *IL-4* and *IL-13* gene loci in memory Th2 cells. ChIP assay was performed using anti-Pol II antisera and indicated specific primer pairs. *D*, ChIP assay was performed using anti-Pol II and anti-TFIIB antisera. PCR was performed with 3-fold serial dilution of template genomic DNA.

have an important role in the process because the protein expression level of GATA3 was marginal at best in the memory Th2 cells (Fig. 5C). However, our study revealed that the Th2-specific remodeled chromatin in the *IL-13* and *IL-4* gene loci was preserved in memory Th2 cells (Figs. 3 and 7, *A* and *B*). The upstream boundary of the hyperacetylation at the CGRE site and the levels of acetylation in each region assessed by a series of primer pairs were almost perfectly maintained (Fig. 3C). Thus, the molecular mechanisms that govern the maintenance of the remodeled chromatin in the *IL-13* and *IL-4* gene loci in memory Th2 cells appear to be distinct from those for the induction of chromatin remodeling.

As for the mechanisms responsible for the maintenance of remodeled chromatin, the transcriptional events including continuous intergenic transcription may play an important role (Fig. 6). The non-coding transcription of the *IL-13* and *IL-4* gene loci, particularly that of downstream regions of CNS1 was well preserved in memory Th2 cells, and it was insensitive to FK506 (Fig. 6C), suggesting that the non-coding regions are

transcribed by a distinct mechanism from that for mature mRNA for *IL-4* and *IL-13*. Interestingly, we identified highly restricted accumulation of Pol II complex at three intergenic regions (CNS1, *IL-4p*, and *V_A* enhancer) (Fig. 7, *C* and *D*). These are located in the region where the intergenic transcripts were perfectly preserved in memory Th2 cells (downstream of the CNS1 site), and thus this could account for the continuous generation of high level intergenic transcripts observed in the region. Similar highly restricted localization of Pol II within a locus control region was reported in the β -globin gene (53). As Pol II is known to associate with histone-modifying enzymes (26), Pol II localization within a locus control region may have also a specific role in histone modification, such as H3-K4 methylation and H3-K9/14 acetylation.

Site-specific histone methylation appears to play also an important role in transcriptional regulation (29). Methylation of H3-K4 disrupts binding of the nucleosome remodeling and deacetylase (NuRD) complex to H3 tails, thereby preventing targeted histone deacetylation catalyzed by the NuRD complex

(54, 55). The SET domain of MLL, a human homolog of *Drosophila trithorax*, is reported to be an H3-K4-specific methyltransferase, and the disruption of MLL SET domain reduced histone acetylation levels of the Hox *c8* gene locus in mouse embryo fibroblasts (50, 56). More recently, several groups have demonstrated that the yeast Set1 and Set2 H3-K4-specific methyltransferase complexes interact with Pol II (26). Thus, it is also probable that methylation of histone H3-K4 residues is important for the maintenance of the intergenic transcripts. Taken together, although we do not know the precise role of the accumulation of Pol II in a certain restricted regions at this time, intergenic transcription, methylation of histone H3-K4, and hyperacetylation of histone H3-K9/14 appear to be critical active events for maintaining the histone modification of the *IL-4* and *IL-13* gene loci in memory Th2 cells.

In contrast to the *IL-13* and *IL-4* gene loci, the level of histone hyperacetylation of the *IL-5* gene locus was dramatically decreased in memory Th2 cells as compared with those of effector Th2 cells (Fig. 3A). Also *IL-4* dependence was observed in the histone hyperacetylation of the *IL-5* gene locus (Fig. 4D). Furthermore, di- and tri-methylation of H3-K4 was not observed at the *IL-5* locus in memory Th2 cells.² However, although the production of *IL-5* after antigenic restimulation was slightly decreased in *IL-4*-deficient memory Th2 cells, substantial amounts of *IL-5* were produced upon restimulation (Fig. 4C). The acetylation levels of histone H3 in the *IL-5* locus were rapidly increased after TCR restimulation in memory Th2 cells.² The kinetics of induction of histone acetylation of the *IL-5* gene locus appeared to correlate with the kinetics of the expression levels of GATA3 protein after anti-TCR stimulation (shown in Fig. 5D), suggesting that histone acetylation of the *IL-5* gene locus in memory Th2 cells remained highly dependent on GATA3. This suggests that the control mechanisms for the transcriptional memory of the *IL-5* gene are clearly distinct from that of the *IL-4* and *IL-13* gene loci. Similarly, hyperacetylation of the *IFN* γ promoter region was not preserved in memory Th1 cells (Fig. 3B and Supplemental Fig. 2). Further investigation is required to address the precise mechanisms that control the maintenance of remodeled chromatin of the *IL-5* and *IFN* γ gene loci in memory T cells.

Another unexpected but interesting result is that substantial levels of mRNA of GATA3 were detected in the freshly isolated memory Th2 cells (Fig. 5A). The transcription of GATA3 is maintained in the absence of *IL-4* (Fig. 5B). These results indicated that the transcriptional induction of GATA3 in memory Th2 cells is independent on *IL-4*. Murphy and co-workers (57) reported that the expression of GATA3 is controlled by autoactivation. Two distinct promoters (*GATA3a* and *GATA3b*) control the expression of GATA3 (49). A newly identified promoter *GATA3a* is suggested to be responsible for GATA3-dependent *GATA3* transcription (*GATA3* autoactivation). It is possible that the *IL-4*-independent transcription of *GATA3* in memory Th2 cells is mediated by *GATA3* autoactivation. However, only trace levels of transcripts from the *GATA3a* were detected in memory Th2 cells (Fig. 5A) and the protein expression of GATA3 was marginal (Fig. 5C). Thus, the maintenance of *GATA3* transcription in memory Th2 cells may not be explained by the action of the newly identified *GATA3a* promoter. Although the mechanism to account for the high level transcription of the *GATA3* gene in memory Th2 cells is not completely known, it appears to be clear that chromatin remodeling of the *GATA3* gene locus is induced during the Th2 cell differentiation and that it is maintained in the memory Th2 cells in an *IL-4*-independent manner. Furthermore, the protein expres-

sion level of GATA3 in memory Th2 cells was very low and comparable to those of naive T cells (Fig. 5C), suggesting the presence of post-transcriptional regulation of GATA3 in memory Th2 cells. Following anti-TCR mAb restimulation of memory Th2 cells, the GATA3 protein expression is rapidly induced (Fig. 5D). This may account for the great amounts of Th2 cytokine production including *IL-13* and *IL-5* (Fig. 2), whose transcription is highly sensitive to GATA3 (58, 59).

Only weak association of Pol II was observed at the CGRE site, 71 bp of CGRE at 1.6-kbp upstream of the *IL-13* locus exon 1 (Fig. 7C). We previously proposed that the CGRE plays a crucial role for GATA3-mediated targeting and downstream spreading of core histone hyperacetylation within the *IL-13* and *IL-4* gene loci in developing Th2 cells (22). The binding of Pol II to this site is dependent on GATA3 (22). Since GATA3 protein was not highly expressed in resting memory Th2 cells, Pol II may fail to associate CGRE site. However, histone H3-K4 was highly methylated at the CGRE site (Fig. 7B), suggesting that unique molecular events in chromatin of this particular region are taking place.

Memory CD4 T cells can be subdivided into two distinct subsets based on the expression level of CD62L (48). The CD62L^{low} memory subset (effector memory) functionally resembles to effector cells that exhibit hyperresponsiveness to anti-CD3 and antigenic stimuli, high proliferative capacity, and rapid activation kinetics. The CD62L^{high} memory subset (central memory) exhibits hyporesponsiveness to anti-CD3 and antigen stimuli, lower proliferative capacity, and slower activation kinetics (60). We have confirmed that the proliferative activity of the effector memory Th2 cells is higher than that of CD62L^{high} central memory population.² We observed the CD62L^{low} effector memory Th2 cells produced higher levels of *IL-5* compared with CD62L^{high} central memory Th2 cells in response to antigens, whereas *IL-4* production was slightly lower and *IL-13* production was equivalent (Supplemental Fig. 3C). Interestingly, the levels of histone H3-K9/14 acetylation of the *Th2* cytokine gene loci were equivalent between these two subpopulations (Supplemental Fig. 3). Although the acetylation status of histones in the *IL-13* and *IL-4* gene loci is not different, it will be of interest to explore the difference in the chromatin status of effector and central memory T cells.

In summary, memory Th2 cells maintain a unique Th2-specific remodeled chromatin in the *IL-4* and *IL-13* gene loci, characterized by H3-K9/14 hyperacetylation and H3-K4 methylation associated with non-coding transcription and unique RNA Pol II accumulation in an *IL-4*-independent manner. The maintenance of the remodeled chromatin structure in the *IL-13* and *IL-4* gene loci in memory Th2 cells appears to be mediated by active molecular events that are distinct from those that operate during the induction of chromatin remodeling in developing Th2 cells.

Acknowledgments—We thank Dr. Ralph T. Kubo for helpful comments and constructive criticisms in the preparation of the manuscript. The authors also thank Kaoru Sugaya for excellent technical assistance.

REFERENCES

1. Mosmann, T. R., and Coffman, R. L. (1989) *Adv. Immunol.* 46, 111–147
2. Seder, R. A., and Paul, W. E. (1994) *Annu. Rev. Immunol.* 12, 635–673
3. Reiner, S. L., and Locksley, R. M. (1995) *Annu. Rev. Immunol.* 13, 151–177
4. Abbas, A. K., Murphy, K. M., and Sher, A. (1996) *Nature* 383, 787–793
5. Constant, S. L., and Bottomly, K. (1997) *Annu. Rev. Immunol.* 15, 297–322
6. O'Garra, A. (1998) *Immunity* 8, 275–283
7. Gately, M. K., Renzetti, L. M., Magram, J., Stern, A. S., Adorini, L., Gubler, U., and Presky, D. H. (1998) *Annu. Rev. Immunol.* 16, 495–521
8. Nelms, K., Keegan, A. D., Zamorano, J., Ryan, J. J., and Paul, W. E. (1999) *Annu. Rev. Immunol.* 17, 701–738
9. Murphy, K. M., Ouyang, W., Farrar, J. D., Yang, J., Ranganath, S., Asnagli, H., Afkarian, M., and Murphy, T. L. (2000) *Annu. Rev. Immunol.* 18, 451–494
10. Yamashita, M., Hashimoto, K., Kimura, M., Kubo, M., Tada, T., and

² T. Nakayama and M. Yamashita, unpublished observation.

- Nakayama, T. (1998) *Int. Immunol.* **10**, 577-591
11. Yamashita, M., Kimura, M., Kubo, M., Shimizu, C., Tada, T., Perlmutter, R. M., and Nakayama, T. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **96**, 1024-1029
 12. Yamashita, M., Katsumata, M., Iwashima, M., Kimura, M., Shimizu, C., Kamata, T., Shin, T., Seki, N., Suzuki, S., Taniguchi, M., and Nakayama, T. (2000) *J. Exp. Med.* **191**, 1869-1879
 13. Grogan, J. L., and Locksley, R. M. (2002) *Curr. Opin. Immunol.* **14**, 366-372
 14. Murphy, K. M., and Reiner, S. L. (2002) *Nat. Rev. Immunol.* **2**, 933-944
 15. Zhang, D. H., Cohn, L., Ray, P., Bottomly, K., and Ray, A. (1997) *J. Biol. Chem.* **272**, 21597-21603
 16. Zheng, W., and Flavell, R. A. (1997) *Cell* **89**, 587-596
 17. Ouyang, W., Ranganath, S. H., Weindel, K., Bhattacharya, D., Murphy, T. L., Sha, W. C., and Murphy, K. M. (1998) *Immunity* **9**, 745-755
 18. Lee, H. J., Takemoto, N., Kurata, H., Kamogawa, Y., Miyatake, S., O'Garra, A., and Arai, N. (2000) *J. Exp. Med.* **192**, 105-115
 19. Lohning, M., Richter, A., and Radbruch, A. (2002) *Adv. Immunol.* **80**, 115-181
 20. Ansel, K. M., Lee, D. U., and Rao, A. (2003) *Nat. Immunol.* **4**, 616-623
 21. Turner, B. M. (2002) *Cell* **111**, 285-291
 22. Yamashita, M., Ukai-Tadenuma, M., Kimura, M., Omori, M., Inami, M., Taniguchi, M., and Nakayama, T. (2002) *J. Biol. Chem.* **277**, 42399-42408
 23. Avni, O., Lee, D., Macian, F., Szabo, S. J., Glimcher, L. H., and Rao, A. (2002) *Nat. Immunol.* **3**, 643-651
 24. Fields, P. E., Kim, S. T., and Flavell, R. A. (2002) *J. Immunol.* **169**, 647-650
 25. Omori, M., Yamashita, M., Inami, M., Ukai-Tadenuma, M., Kimura, M., Nigo, Y., Hosokawa, H., Hasegawa, A., Taniguchi, M., and Nakayama, T. (2003) *Immunity* **19**, 281-294
 26. Hampsey, M., and Reinberg, D. (2003) *Cell* **113**, 429-432
 27. Lachner, M., and Jenuwein, T. (2002) *Curr. Opin. Cell Biol.* **14**, 286-298
 28. Sims, R. J., 3rd, Nishioka, K., and Reinberg, D. (2003) *Trends Genet.* **19**, 629-639
 29. Kouzarides, T. (2002) *Curr. Opin. Genet. Dev.* **12**, 198-209
 30. Swain, S. L. (1994) *Immunity* **1**, 543-552
 31. Sprent, J., and Surh, C. D. (2002) *Annu. Rev. Immunol.* **20**, 551-579
 32. Swain, S. L., Hu, H., and Huston, G. (1999) *Science* **286**, 1381-1383
 33. Tan, J. T., Ernst, B., Kieper, W. C., LeRoy, E., Sprent, J., and Surh, C. D. (2002) *J. Exp. Med.* **195**, 1523-1532
 34. Polic, B., Kunkel, D., Scheffold, A., and Rajewsky, K. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **98**, 8744-8749
 35. Seddon, B., and Zamoyska, R. (2002) *J. Immunol.* **169**, 2997-3005
 36. Dorfman, J. R., Stefanova, L., Yasutomo, K., and Germain, R. N. (2000) *Nat. Immunol.* **1**, 329-335
 37. Lantz, O., Grandjean, I., Matzinger, P., and Di Santo, J. P. (2000) *Nat. Immunol.* **1**, 54-58
 38. Jameson, S. C. (2002) *Nat. Rev. Immunol.* **2**, 547-556
 39. Schluns, K. S., and Lefrancois, L. (2003) *Nat. Rev. Immunol.* **3**, 269-279
 40. Kondrack, R. M., Harbertson, J., Tan, J. T., McBreen, M. E., Surh, C. D., and Bradley, L. M. (2003) *J. Exp. Med.* **198**, 1797-1806
 41. Li, J., Huston, G., and Swain, S. L. (2003) *J. Exp. Med.* **193**, 1807-1815
 42. Seddon, B., Tomlinson, P., and Zamoyska, R. (2003) *Nat. Immunol.* **4**, 680-686
 43. Wu, C. Y., Kirman, J. R., Rotte, M. J., Davey, D. F., Perfetto, S. P., Rhee, E. G., Freidag, B. L., Hill, B. J., Douek, D. C., and Seder, R. A. (2002) *Nat. Immunol.* **3**, 852-858
 44. Kopf, M., Le Gros, G., Bachmann, M., Lamers, M. C., Bluethmann, H., and Kohler, G. (1993) *Nature* **362**, 245-248
 45. Murphy, K. M., Heimberger, A. B., and Loh, D. Y. (1990) *Science* **250**, 1720-1723
 46. Kimura, M., Koseki, Y., Yamashita, M., Watanabe, N., Shimizu, C., Katsumoto, T., Kitamura, T., Taniguchi, M., Koseki, H., and Nakayama, T. (2001) *Immunity* **15**, 275-287
 47. Rogers, P. R., Dubey, C., and Swain, S. L. (2000) *J. Immunol.* **164**, 2338-2346
 48. Hengel, R. L., Thaker, V., Pavlick, M. V., Metcalf, J. A., Dennis, G., Jr., Yang, J., Lempicki, R. A., Sereti, I., and Lane, H. C. (2003) *J. Immunol.* **170**, 28-32
 49. Asnagli, H., Afkarian, M., and Murphy, K. M. (2002) *J. Immunol.* **168**, 4268-4271
 50. Milne, T. A., Briggs, S. D., Brock, H. W., Martin, M. E., Gibbs, D., Allis, C. D., and Hess, J. L. (2002) *Mol. Cell* **10**, 1107-1117
 51. Hu-Li, J., Huang, H., Ryan, J., and Paul, W. E. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **94**, 3189-3194
 52. Huang, H., Hu-Li, J., Chen, H., Ben-Sasson, S. Z., and Paul, W. E. (1997) *J. Immunol.* **159**, 3731-3738
 53. Johnson, K. D., Grass, J. A., Park, C., Im, H., Choi, K., and Bresnick, E. H. (2003) *Mol. Cell Biol.* **23**, 6484-6493
 54. Nishioka, K., Chuikov, S., Sarma, K., Erdjument-Bromage, H., Allis, C. D., Tempst, P., and Reinberg, D. (2002) *Genes Dev.* **16**, 479-489
 55. Zegerman, P., Canas, B., Pappin, D., and Kouzarides, T. (2002) *J. Biol. Chem.* **277**, 11621-11624
 56. Nakamura, T., Mori, T., Tada, S., Krajewski, W., Rozovskaia, T., Wassell, R., Dubois, G., Mazo, A., Croce, C. M., and Canaani, E. (2002) *Mol. Cell* **10**, 1119-1128
 57. Ouyang, W., Lohning, M., Gao, Z., Assenmacher, M., Ranganath, S., Radbruch, A., and Murphy, K. M. (2000) *Immunity* **12**, 27-37
 58. Zhang, D. H., Yang, L., and Ray, A. (1998) *J. Immunol.* **161**, 3817-3821
 59. Lavenu-Bombed, C., Trainor, C. D., Makeh, L., Romeo, P. H., and Max-Audit, I. (2002) *J. Biol. Chem.* **277**, 18313-18321
 60. Ahmadzadeh, M., Hussain, S. F., and Farber, D. L. (2001) *J. Immunol.* **166**, 926-935

Treatment options for children with allergic rhinitis

K. Masuyama

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan

Summary

Allergen avoidance, pharmacotherapy, immunotherapy and surgical procedures are indicated for the treatment of allergic rhinitis (AR) in children. Antihistamines are the usual pharmacotherapeutic option; however, second-generation antihistamines are of limited availability in Japan. Immunotherapy is the only strategy that can offer remission or cure of paediatric AR.

Keywords Allergen avoidance, immunotherapy, laser surgery, pharmacotherapy, second-generation antihistamines, topical corticosteroids

Introduction

The principles of treatment of allergic rhinitis (AR) in children are similar to those applied in adult patients. Current practical guidelines for the treatment of AR in Japan [1] recommend allergen avoidance measures, pharmacotherapy, immunotherapy and surgical procedures. The goals of therapy, dependent on the patient's disease profile, include elimination or reduction of symptoms so as not to disturb the patient's daily life, with little need for rescue medication; control of symptoms with low frequency or short duration of exacerbations; and absence of triggering of symptoms by nasal allergen provocation.

Children with AR usually present with the following characteristics: males are more affected than females, and paediatric AR patients probably have symptoms throughout the year due to house dust mite allergen. In addition, the child's nose is often anatomically narrow and easily obstructed with congestion, leading to nasal blockage.

Treatment

A range of treatments has been developed for AR in children. Good doctor communication with patients and their guardians is essential. Elimination and avoidance of allergen, pharmacotherapy, allergen-specific immunotherapy and surgical procedures are recommended management strategies. Treatment options for allergic rhinitis are summarized below [1]:

Correspondence: Dr Keisuke Masuyama, Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Tamaho, Yamanashi 409-3898, Japan.
E-mail: mkeisuke@res.yamanashi-med.ac.jp

- 1 Communication with patients;
- 2 Elimination and avoidance of allergens:
 - mites: cleaning, dehumidification, impermeable covers, etc.
 - pollen: wearing masks, glasses, etc.
- 3 Pharmacotherapy:
 - antihistamines: first-generation, second-generation (topical, oral)
 - antileukotrienes, antithromboxane A₂ (oral)
 - mast cell stabilizers (topical, oral)
 - corticosteroids (topical, oral)
 - autonomic agents (alpha-adrenergic, anticholinergic)
- 4 Specific immunotherapy (conventional, rush)
- 5 Surgical procedures:
 - cautery: electrical, laser, chemical (trichloroacetate);
 - resection: deviatomy, conchotomy, submucosal turbinectomy; and
 - lateral posterior inferior nerve neurectomy, vidian neurectomy, etc.

Allergen avoidance

The first step towards controlling AR is to reduce or avoid exposure to allergen. The Japanese practical guidelines [1] include useful tips on how to take measures to reduce house dust mite and pet allergens in the home.

Pharmacotherapy

Medical therapy is recommended according to the severity and type of AR in Japanese patients. Table 1 shows some treatment choices for AR in adults. In moderate cases with symptoms of sneezing and runny nose, second-generation antihistamines, mast cell stabilizers and intranasal corticosteroids are recommended. Concomitant topical corticosteroids may be used with antihistamines or mast cell

Table 1. Treatment of allergic rhinitis in adults. Medicines are stepped down when nasal symptoms are well controlled after several months of treatment (adapted with permission from Baba et al. [1])

Treatment	Severity			
	Mild	Moderate	Severe	
		Symptoms: sneezing and rhinorrhea	Symptoms: nasal obstruction	Symptoms: Sneezing and rhinorrhea Symptoms: nasal obstruction
	1. Second-generation antihistamines	1. Second-generation antihistamines	1. Antileukotrienes	Topical steroids + second-generation antihistamines
	2. Mast cell stabilizers	2. Mast cell stabilizers 3. Topical steroids	2. Anti-TXA ₂ 3. Topical steroids	Topical decongestants for < 5–7 consecutive days as necessary
	Either 1 or 2	Either 1, 2 or 3 Combine 3 with either 1 or 2 if necessary	Either 1, 2 or 3 Combine 3 with either 1 or 2 if necessary	
		Surgical procedures		
		Specific immunotherapy		
	Elimination and avoidance of allergen			

stabilizers if necessary. In contrast, in moderate cases with nasal blockage antileukotriene or antithromboxane A₂ is recommended. Intranasal corticosteroids are the first-choice recommendation in severe cases. In addition, second-generation antihistamines are prescribed in patients with sneezing and runny nose, while antileukotriene or antithromboxane A₂ are indications for those with nasal blockage.

The anti-allergic medicines, including Th2 cytokine blocker, available in Japan are listed in Table 2. However, not all the medications available for the management of

AR in adults are indicated for use in children. Among second-generation antihistamines only ketotifen and mequitazine are currently available for use in paediatric patients in Japan.

Mast cell stabilizers such as cromoglycate disodium, tranilast and pemirolast are approved for use in children in Japan. Cromolyn sodium is applied topically; tranilast and pemirolast are administered orally.

Intranasal corticosteroids are highly effective in relieving AR symptoms such as sneezing, rhinorrhoea and nasal

Table 2. Anti-allergic medicines for allergic rhinitis in Japan

	Generic name (Brand name)	Administration
Antihistamines (second-generation)	Ketotifen (Zaditen)*	Oral, topical
	Oxatomide (Cellect)	Oral
	Azelastine (Azeptin)	Oral
	Mequitazine (Zesulan, Nipolazine)*	Oral
	Emedastine difumarate (Daren, Remicut)	Oral
	Epinastine hydrochloride (Alesion)	Oral
	Ebastine (Ebastel)	Oral
	Cetirizine hydrochloride (Zyrtec)	Oral
	Levocabastine hydrochloride (Livostin)	Topical
	Bepotastine besilate (Talion)	Oral
	Fexofenadine (Allegra)	Oral
	Olopatadine (Allelock)	Oral
	Loratadine (Claritin)	Oral
Antileukotrienes	Pranlukast hydrate (Onon)	Oral
	Ramatroban (Baynas)	Oral
Antithromboxane A ₂	Sodium cromoglycate (Intal)*	Topical
Mast cell stabilizers	Tranilast (Rizaben)*	Oral
	Amlexanox (Solfa)	Oral, topical
	Pemirolast potassium (Alegysal, Pemilaston)*	Oral
Th2 cytokine inhibitors	Suplatast tosilate (IPD)	Oral

*Available for children.

blockage. In Japan, beclomethasone dipropionate (for children aged ≥ 6 years) and fluticasone propionate (≥ 5 years) are currently available.

In children with AR complicated with asthma and in moderate or severe cases of adult AR of nasal blockage type, antileukotriene or antithromboxane A_2 are recommended.

Immunotherapy

Double-blind placebo-controlled studies have suggested that immunotherapy may be efficacious against allergies towards bee venom, pollens, mites, cat dander, and molds [2]. Ohashi et al. [3] reported that 5–10 years' immunotherapy in children may lead to suppression of interleukin (IL)-4 and specific IgE antibodies. Conventional immunotherapy requires frequent injections up to maintenance doses, with some minor reported risk of anaphylactic reactions. However, this therapy is currently the only means offering long-term remission or cure of AR.

Surgery

Surgical procedures in the AR setting are recommended only in certain patients such as those with severe nasal obstruction due to inferior turbinate hypertrophy and/or nasal septum deviation. However, such procedures are very limited in children for anatomical reasons. Of the available methods, laser surgery is easily conducted in children. Kubo has shown good relative effectiveness of laser surgery in children aged < 12 years compared with adults in terms of better improvement of nasal symptoms after

2 years of surgery (N. Kubo, personal communication 2003). However, the precise mechanism for this is not clear.

Conclusions

The first step in controlling nasal symptoms is to eliminate or avoid environmental allergens. Pharmacotherapy should be based on the severity and type of AR. Antihistamines control sneezing and rhinorrhoea effectively but are less effective against nasal blockage. However, these medications currently are of only limited availability for children in Japan. Topical corticosteroids are highly effective in controlling most nasal symptoms and are available for use in children aged ≥ 5 years. Immunotherapy is the only measure that currently might offer remission or cure of AR and thus should be considered in appropriate cases. Further research aimed at minimizing the risk of systemic adverse reactions to conventional immunotherapy will help popularize the use of this option.

References

- 1 Baba K, Konno A, Takenaka H., eds. Practical Guideline for the Treatment of Allergic Rhinitis – Perennial Rhinitis and Pollinosis, 4th edn. Tokyo: Life Sciences, 2003
- 2 Bousquet J, Lockey R, Malling HJ et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; **102**:558–62.
- 3 Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A et al. Serological study of the working mechanisms of immunotherapy for children with perennial allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; **124**: 1337–46.

特集

花粉症の発症予防と治療

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*

島 正之**

Key Words: Japanese cedar pollinosis, serum IgE antibody, prevalence, children, epidemiology

はじめに

花粉症は、1960年頃までわが国では稀な疾患であるとされていたが、1961年にブタクサによる花粉症、1964年にスギによる花粉症が報告されて以来、年々増加傾向にあり、とくにスギ花粉症は著しく増加している¹⁾。

スギ花粉症は毎年2~4月頃に飛散するスギ花粉に対する季節性アレルギー疾患であり²⁾、わが国でスギ花粉症が増加した原因として、第二次世界大戦後に植林されたスギが花粉を飛散させる樹齢に達したことがあげられる³⁾。一方、花粉飛散数の多い山間部だけでなく、都市部における有症率が増加していること、実験的研究ではディーゼル自動車の排気中に含まれる微粒子(diesel exhaust particles; DEP)に花粉に対する特異IgE抗体産生亢進作用が認められること⁴⁾などから、自動車排出ガスをはじめとする大気汚染の影響を示唆する報告もある。

小児スギ花粉症の有症率、感作率と、それらに影響する因子を明らかにするためには疫学的な検討が必要である。わが国におけるスギ花粉症およびアレルギー性鼻炎の有症率については

多くの報告があるが、対象や調査方法等が統一されておらず、報告者によってかなり大きな差が認められている。ここでは、わが国で行われた小児のスギ花粉症に関する疫学研究を紹介し、あわせて今後の展望について述べたい。

自覚症状の調査による疫学研究

欧米諸国を中心として56か国155地域の13~14歳児46万人を対象に行われたThe International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)⁵⁾では、アレルギー性鼻結膜炎症状の有症率は、国や地域により1.4~39.7%と大きな差が認められている。これには地域により、アレルゲンや環境因子が異なることが影響しているためと考えられる。

最近、わが国においても調査票を用いて全国的に実施された大規模な疫学調査の結果が報告されている。1998年に全国の耳鼻咽喉科医師とその家族を対象に行われた郵送による質問紙調査(解析対象者17,301名)では、スギ花粉症の有症率は全体で16.2%であり、年齢別には0~4歳では低く、5~9歳、10歳代と加齢とともに有症率の増加が認められている⁶⁾。通年性アレルギー性鼻炎の有症率は全体で19.8%であり、5~9歳で急激に上昇し、スギ花粉症よりも若年者での発症が多かった。

2001年に全国民から二段階無作為抽出した10,920

* Annual change and perspectives of the prevalence of Japanese cedar pollinosis among children.

** Masayuki SHIMA, M.D.: 兵庫医科大学公衆衛生学講座(〒663-8501 西宮市武庫川町1-1); Department of Public Health, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya 663-8501, JAPAN

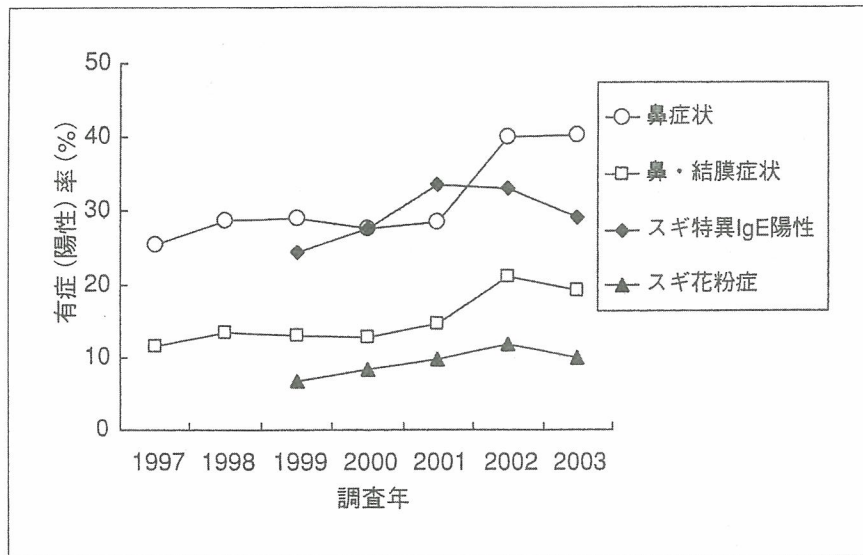


図1 スギ花粉症有症率・スギ特異IgE陽性率の年次推移

名を対象に実施された郵送による質問紙調査(有効回答率51.5%)では、スギ花粉症の有症率は17.3%であった⁷⁾。年齢別には、3~9歳で男子12.8%、女子9.7%であり、10~19歳ではそれぞれ20.2%、18.8%に上昇している。

疫学研究では、集団として把握しやすいなどの理由により、小中学生を対象に実施されたものも多い。伊藤ら⁸⁾は、1987年と1991年の岐阜県付知町と名古屋市瑞穂区の中中学生を対象とした耳鼻科検診の結果を比較し、スギ花粉症有症率は付知町では1.5倍に増加したが、瑞穂区では増加がみられないとした。その理由として、この間に付知町では自動車交通量が約4倍に増加し、大気汚染濃度が高くなったが、瑞穂区では変化がなかったことをあげている。

楠ら⁹⁾は、1996~1997年にかけて、京都・滋賀地域において小・中学生50,086人を対象に、厚生省アレルギー総合研究事業疫学班の作成した調査票を用いた疫学調査を行った。スギ花粉症有症率は全体で5.2%であり、年齢が高くなるほど上昇した。農村部の多い京都府下北部地域よりも都市部の多い南部地域でスギ花粉症有症率が明らかに高く、大気汚染をはじめとする都市環境がスギ花粉症の発症に影響を与える可能性を示唆している。

スギ特異IgE抗体検査を含めた疫学研究

これまで紹介したように、花粉症に関する疫

学研究は質問紙によって自覚症状を調査したものが多く、客観的な評価を行うために、スギ特異IgE抗体、皮内反応検査等の検査を加えた調査も実施されているが、小児を対象とした疫学研究でこれらの検査を行っているものは限られている。

Ozasaら¹⁰⁾は、1995~2001年まで毎年5~6月に、京都府南部の町の小・中学生407~510名を対象に、血清スギ特異IgE抗体の測定と鼻・結膜症状に関する調査を行い、スギ特異IgE抗体価1.5IU/ml以上であり、3~4月に鼻・結膜症状が3週間以上持続したものをスギ花粉症とした。実施年によってスギ花粉症の有症率は13.8~22.9%、スギ特異抗体1.5IU/ml以上の割合は39.0~50.1%であった。いずれも実施した年の花粉飛散数と関連があり、大量のスギ花粉への曝露が抗体価および有症率を高めることを報告している。

スギ花粉の大量飛散がみられた1995年6月に千葉県安房郡丸山町の小・中学生292名を対象に行った血清スギ特異IgE抗体測定と質問紙調査では、スギ花粉に対する感作率は44.9%であり、そのうちの40.5%は花粉症症状を有していた¹¹⁾。さらに、スギ花粉飛散数が少なかった翌年6月には、同じ中学生135名のうち多くのものでスギ特異抗体価は前年よりも低下していたが、有症率の低下はみられないとしている。

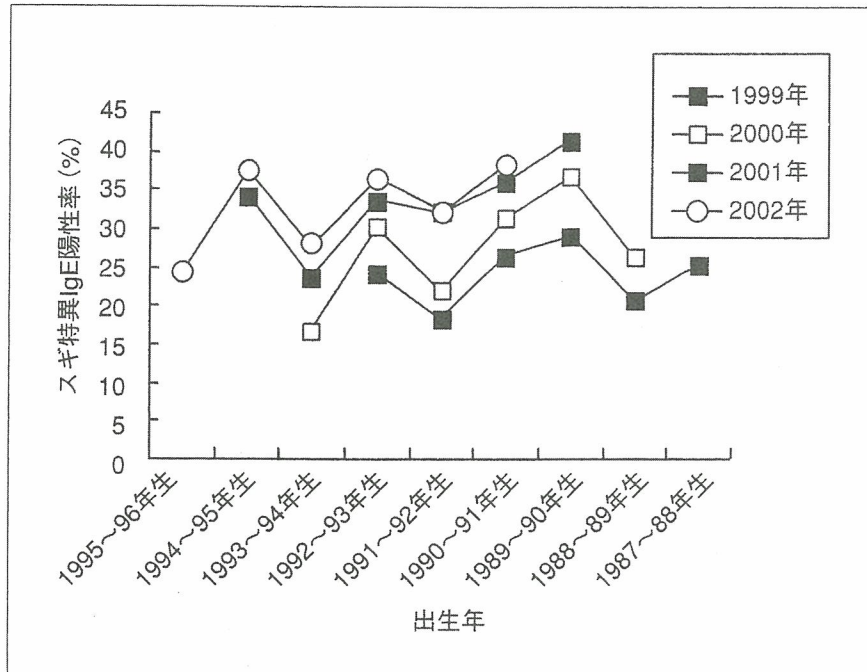


図2 学年(出生年次)別スギ特異IgE陽性率

千葉県における 小学生を対象とした疫学研究

スギ花粉症の有症率および感作率は、調査方法や年ごとのスギ花粉飛散状況の違いによって差が認められるため、それらの年次推移を明らかにするためには、同一地域で同じ方法によって経年的に調査を行うことが有用である。

1. スギ特異IgE抗体陽性率および花粉症有症率の年次推移

筆者は、千葉大学在任中の1997~2003年までの7年間にわたり、千葉県君津市の3小学校の児童(対象者数1,183~1,478名)を対象に疫学研究を実施した¹²⁾。毎年9~10月に、ISAAC¹³⁾に準拠したアレルギー症状に関する質問紙を配布して両親に回答してもらい、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。保護者の承諾が得られたものは血清スギ特異IgE抗体を測定し(受診率86.9~88.8%)、クラス2以上を陽性とした。調査年の2~4月に鼻・結膜症状があり、スギ特異IgE抗体が陽性のものをスギ花粉症とした。

鼻症状の有症率は1997年25.5%、2001年28.4%

であり、この間に大きな変化はみられなかったが、2002年には40.0%と上昇した(図1)。スギ特異IgE抗体陽性率は、1999年24.3%、2000年27.5%、2001年33.6%と年々増加していたが、2002年以降は低下した。スギ花粉症の有症率も1999年から2002年まで増加したが、2003年には低下がみられた。こうした年次推移はそれぞれの年のスギ花粉飛散状況を反映したものと考えられる。

学年(出生年次)別・年度別のスギ特異IgE抗体陽性率は、全体として高学年となるほど高かったが、いずれの年にも出生年次による差が認められた(図2)。同一集団を経年的に比較すると、成長とともに陽性率が高くなっていった。出生早期に大量のスギ花粉に曝露されると、成長後にスギ花粉に感作されやすくなることが報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。1994年4月から1995年3月に出生したものの陽性率は高く、1995年のスギ花粉飛散数が多かったことが影響している可能性が考えられた。

2. スギ特異IgE抗体およびスギ花粉症に影響を及ぼす因子

2001年に、花粉飛散数や大気汚染濃度の異なる千葉縣市川市の3小学校の児童も対象として、君津市における調査と同様の調査を実施した(両市を合わせた対象者数2,539名、血液検査受診率

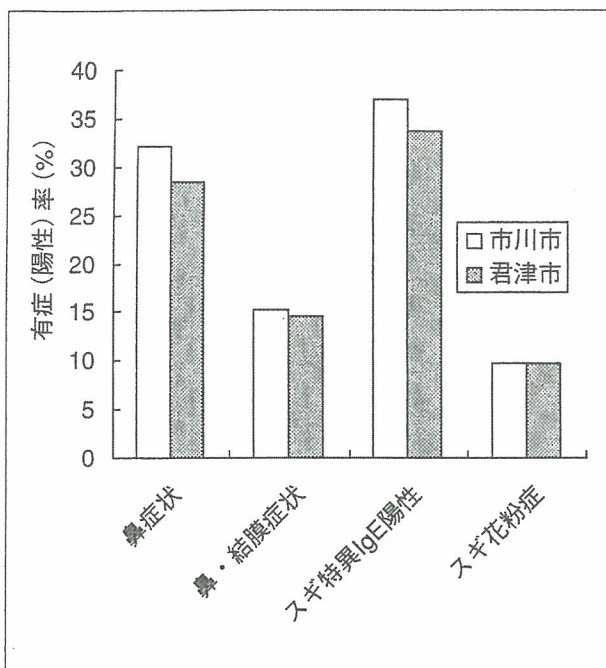


図3 地域別鼻症状等有症率・スギ特異IgE陽性率(2001年10~11月)

82.6%)¹⁶⁾。鼻症状、鼻・結膜症状の有症率およびスギ特異IgE抗体陽性率は、いずれも花粉飛散数が少なく大気汚染濃度が高い市川市の方が花粉飛散数が多く、大気汚染濃度が低い君津市よりも高率であり(図3)、地域間の差は花粉飛散数の違いだけによるものではないことが示された。スギ花粉症有症率は両市ともに9.7%であった。

多重ロジスティック回帰分析では、スギ特異IgE抗体陽性は、学年(高学年)、性別(男子)、両親のアレルギー性疾患の既往、居間における加湿器使用、寝室でのじゅうたん使用、兄弟姉妹数(2名以下)との関連が認められ、対象児の出生後最初の花 pollen 飛散期の飛散数との関連も有意であった(表1)。学校間の比較では、花粉飛散数の多い君津市A校のオッズ比(陽性率のもっとも低いC校を1としたとき2.06)がもっとも大きく、市川市の2校のオッズ比も有意であった。スギ花粉症についても、学年、両親のアレルギー性疾患の既往、居間における加湿器使用、寝室で

表1 スギ特異IgE抗体およびスギ花粉症に関連する因子(多重ロジスティック回帰分析)

	スギ特異IgE抗体陽性		スギ花粉症	
	オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
学年				
6年生/1年生	2.10	1.59~2.78	2.19	1.40~3.44
性別				
女子/男子	0.83	0.69~1.00	0.77	0.57~1.04
両親のアレルギー				
あり/なし	1.58	1.29~1.94	3.50	2.32~5.50
加湿器(居間)				
使用/非使用	1.38	1.13~1.69	1.78	1.30~2.43
ペット				
あり/なし	0.86	0.71~1.03	0.93	0.68~1.27
じゅうたん(寝室)				
あり/なし	0.77	0.62~0.95	0.47	0.31~0.68
兄弟姉妹数				
≤2名/≥3名	1.32	1.08~1.61	1.33	0.96~1.86
花粉飛散数				
1,000個/cm ² 増加あたり	1.07	1.03~1.13	1.11	1.02~1.20
学校				
君津市A校	2.06	1.50~2.83	2.30	1.36~3.88
君津市B校	1.05	0.87~1.26	1.05	0.78~1.42
市川市D校	1.19	1.05~1.36	1.02	0.82~1.26
市川市E校	1.12	1.00~1.25	1.06	0.89~1.26
市川市F校	1.02	0.94~1.11	0.94	0.81~1.09
君津市C校	1.00	—	1.00	—

解析対象は、2001年に千葉県市川市、君津市の小学生のうち、質問紙調査、血液検査のすべてに有効な結果が得られた2,093名。

のじゅうたん使用, 出生後最初の花粉飛散数との関連が有意であった。学校間の比較では, 君津市の A 校のオッズ比が有意に大きかったが, そのほかの 5 校間に差はみられなかった。

性差について, 浜野ら¹⁷⁾は小児期の鼻アレルギーは男児が女児よりも多く, 10歳を過ぎると女性の発症者が男性よりも多いことを報告し, 女性ホルモンの影響を示唆している。また, 兄弟姉妹数が少ないものにアレルギー性疾患が多いことは近年多数の報告があり^{18)~20)}, 乳幼児期の発育環境や母体内環境の関与が指摘されている²¹⁾。居間での加湿器使用, 寝室でのじゅうたん非使用との関連も認められたが, 花粉症症状のある児童の家庭がこれらの生活環境に配慮した結果である可能性も考えられる。喫煙等による室内空気汚染が小児の血清IgE値を増加させることも報告されており²²⁾, 生活環境因子と花粉症との関連についてはさらに検討する必要がある。

3. 同一対象者についての縦断的観察

君津市において, 1997年の1,2年生のうち, 2001年までの5年間の質問紙調査と血液検査のすべてに有効な結果が得られた175名を対象に縦断的な評価を行った²³⁾。年度別のスギ特異IgE抗体陽性率およびスギ花粉症有症率は, いずれも年々増加していた(図4)。スギ抗体価の幾何平均

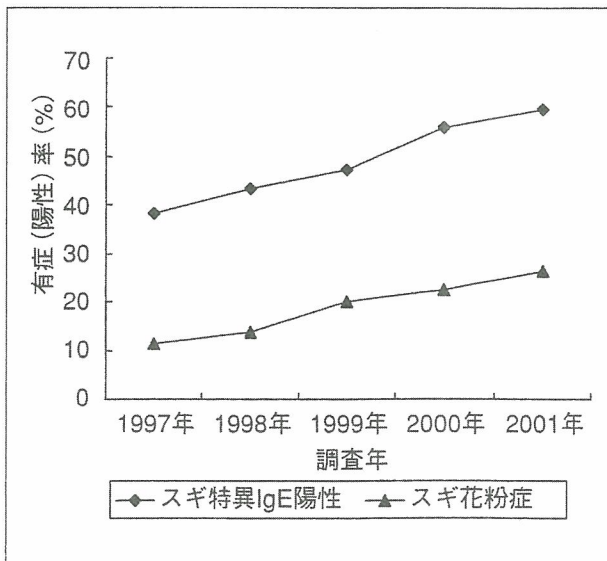


図4 スギ特異IgE陽性率・スギ花粉症有症率の年次推移
対象は, 1997年の君津市の1,2年生のうち, 2001年までの5年間の質問紙調査と血液検査のすべてに有効な結果が得られた175名。

値も年々増加していたが, とくに1999~2000年にかけて大きな増加がみられ(図5), 2000年にスギ花粉の大量飛散があったことが影響したと考えられる。

1997年に花粉症が認められなかった155名のうち, 38名が2001年までに新規に花粉症を発症した。ロジスティック回帰では, 1997年にスギ特異IgE抗体陽性であったものからの発症率が有意に高く(表2), 低学年でスギに感作されているものは, 成長とともに花粉症を発症するものが多いことが明らかとなった。

今後の展望

わが国の小・中学生を対象に実施された疫学研究では, 調査方法等の違いはあるものの, 小学校低学年においてスギ花粉症症状を有するものが数~10%程度存在しており, 成長とともに高率となることが示されている。われわれが千葉県で実施してきた疫学研究でも, 小学生のスギ花粉症有症率, スギ花粉に対する感作率は, いずれも高学年になるに伴って増加していた。これらは, アレルギー素因とともに毎年スギ花粉飛散による影響を受けることが示され, 出生直後の花粉飛散期におけるスギ花粉曝露とも関連が認められた。花粉飛散数は気象条件等の影響によって年ごとに差があるが, スギ花粉に1度感作されれば, その後は花粉飛散数が少量で

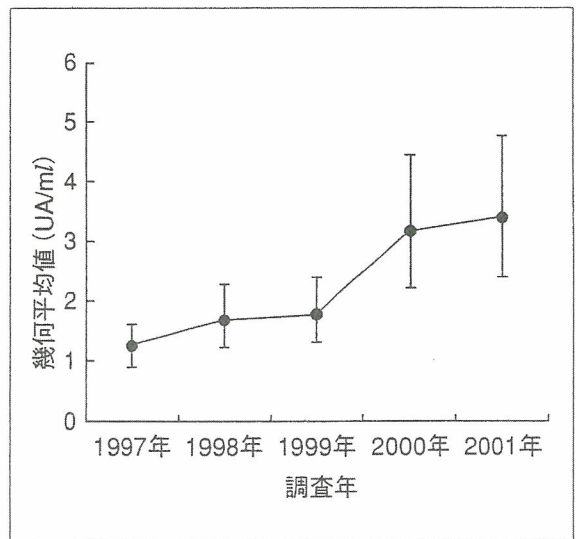


図5 スギ特異IgE抗体価幾何平均値の年次推移
対象は図4と同じ。幾何平均とその95%信頼区間。

表2 スギ花粉症の発症に関連する因子(多重ロジスティック回帰分析)

	オッズ比	95%信頼区間	p値
性			
女子/男子	0.57	0.23~1.35	0.210
生年			
1989年/1990年	1.63	0.69~3.98	0.272
スギ特異IgE抗体(1997年)			
陽性(クラス2以上)	4.45	1.28~15.7	0.019
疑陽性(クラス1)	4.26	0.68~26.9	0.113
陰性(クラス0)	1.00	—	—
居住地域			
山間部/臨海部	1.63	0.69~3.98	0.272

対象は、1997年の君津市の1,2年生のうち、2001年までの5年間の質問紙調査と血液検査のすべてに有効な結果が得られた175名。

あっても症状の改善には結びつかないようである。近年、大量のスギ花粉飛散が観察される年が多くなっていることから、今後も小児のスギ花粉への感作率および花粉症有症率は増加することが懸念される。

一方、スギ花粉への感作率や花粉症有症率は地域による差がみられるが、こうした地域間の差は花粉の飛散状況の違いだけで説明することはできない。近年、小児のアレルギー性疾患が世界的に増加傾向にあり、都市化を含めたさまざまな環境因子の変化が影響を及ぼしていると考えられる²⁴⁾。ディーゼル排気粒子等の大気汚染物質がアレルゲンによる鼻粘膜でのIgEやサイトカイン産生を増加させることが報告されており⁴⁾、大気汚染をはじめとする環境因子との関連について、さらに詳細な疫学的検討が必要であろう。

これまで行われた疫学研究のほとんどは小学生以上を対象としているが、乳幼児期にすでに感作され、発症するものが相当数存在している。また、花粉症と気管支喘息がしばしば合併することが知られている²⁵⁾が、小児期における両疾患の関連性に関する知見は十分とはいえない。そのため、乳幼児からの気管支喘息、花粉症等のアレルギー性疾患の経過を明らかにするために、今後はさらに低年齢のものを対象とした疫学研究、とくにコホート研究の実施が望まれる。

おわりに

小児のスギ花粉症有症率およびスギ花粉への感作率について、主として国内で実施された調

査とともに、筆者が千葉県で実施してきた疫学研究を紹介した。小児のスギ花粉症をはじめとするアレルギー性疾患は増加してきており、近年のスギ花粉飛散状況から、今後もさらに増加することが懸念される。花粉症にはスギ花粉への曝露のほかに、遺伝、ウイルス感染、居住環境等の多くの因子が関与していることから、乳幼児期からのコホート研究によって花粉症の発症に影響を及ぼす因子を明らかにし、予防対策を講じることが求められる。

文 献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 疫学. In: 鼻アレルギー診療ガイドライン・通年性鼻炎と花粉症・2002年版(改訂第4版). 東京: ライフ・サイエンス; 2002. p. 8.
- 2) Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, et al. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 1987; 58: 265.
- 3) Miyao M, Furuta M, Ozawa K, et al. Morbidity of allergic rhinitis based on the National Health Insurance records of Japan. *Tohoku J Exp Med* 1993; 169: 345.
- 4) Diaz-Sanchez D, Dotson AR, Takenaka H, et al. Diesel exhaust particles induce local IgE production *in vivo* and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest* 1994; 94: 1417.
- 5) Strachan DP, Sibbald B, Weiland S, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic

- rhinoconjunctivitis in children : the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997 ; 8 : 161.
- 6) 中村昭彦, 浅井忠雄, 吉田博一, ほか. アレルギー性鼻炎の全国疫学調査—全国耳鼻咽喉科医及び家族を対象にして—. *日耳鼻* 2002 ; 105 : 215.
 - 7) Okuda M. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 ; 91 : 288.
 - 8) 伊藤博隆, 間宮紳一郎, 近藤裕子, ほか. スギ花粉における大気汚染物質と疫学調査. *免疫アレルギー* 1996 ; 14 : 170.
 - 9) 楠 隆, 是松聖悟, 中畑龍俊, ほか. 大規模疫学調査からみた学童期スギ花粉症の実態. *アレルギー* 2002 ; 51 : 15.
 - 10) Ozasa K, Dejima K, Takenaka H. Prevalence of Japanese cedar pollinosis among schoolchildren in Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 2002 ; 128 : 165.
 - 11) Okawa T, Konno A, Yamakoshi T, et al. Analysis of natural history of Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2003 ; 131 : 39.
 - 12) 島 正之, 安達元明. 小学生のスギ花粉症とそれに関連する因子の検討. *千葉大学環境科学研究報告* 2002 ; 27 : 9.
 - 13) Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) : rationale and methods. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 483.
 - 14) Ozasa K, Dejima K, Hama T, et al. Exposure to Japanese cedar pollen in early life and subsequent sensitization to Japanese cedar pollen. *J Epidemiol* 2000 ; 10 : 42.
 - 15) 寺西秀豊, 内田満夫, 加藤輝隆, ほか. スギ花粉症における暴露と感作, 発症の関係. *厚生の指標* 2001 ; 48 : 1.
 - 16) 島 正之, 佐橋紀男. 小学生の血清スギ特異IgE抗体および花粉症症状に関する疫学的研究. *千葉大学環境科学研究報告* 2003 ; 28 : 1.
 - 17) 浜野ナナ子, 寺田修久, 前迫賢一, ほか. 鼻アレルギー・花粉症の女性における修飾因子. *アレルギーの臨床* 1998 ; 18 : 182.
 - 18) Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 1996 ; 74 : 422.
 - 19) Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, et al. The association of family size with atopy and atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1997 ; 27 : 240.
 - 20) Pekkanen J, Remes S, Kajosaari M, et al. Infections in early childhood and risk of atopic disease. *Acta Paediatr* 1999 ; 88 : 710.
 - 21) Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health*. 2002 ; 56 : 209.
 - 22) Wjst M, Heinrich J, Liu P, et al. Indoor factors and IgE levels in children. *Allergy* 1997 ; 49 : 766.
 - 23) 島 正之, 平野好絵. 小学生の鼻アレルギーとダニ・スギ特異IgE抗体に関する5年間の縦断的研究[会]. *アレルギー* 2003 ; 52 : 388.
 - 24) Strachan DP. Epidemiology of rhinitis. In : Busse WW, Holgate ST, editors. *Asthma and rhinitis*. 2nd ed. Oxford : Blackwell Science ; 2000. p. 33.
 - 25) Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Clin Exp Allergy Rev* 2003 ; 3 : 43.

* * *

小児期アレルギー性鼻炎 (花粉症)の長期予後

序	(p.11)
アレルギーマーチ事始め	(p.14)
特異的 IgE 抗体産生パターンの 年齢による変化	(p.22)
アトピー素因を規定する要素	(p.28)
乳児における即時型食物アレルギーの 存在とその後のアレルギー性疾患 -臨床的事実-	(p.34)
特異 IgE 抗体陽性の食物アレルギー乳児 におけるその後のアレルギー疾患 -免疫学的考察-	(p.42)
環境アレルゲンと アレルギー疾患の推移	(p.47)
小児気管支喘息の長期的予後	(p.56)
小児アトピー性皮膚炎の長期予後	(p.64)
アトピー素因とアレルギーマーチの 免疫学的俯瞰	(p.78)

Okubo Kimihiro

大久保公裕*

*日本医科大学耳鼻咽喉科助教授

Summary

小児アレルギー性鼻炎は増加している。疫学調査をみても両親の世代より発症が早い。また小児では通年性アレルギー性鼻炎が多いことが特徴であるが、近年花粉症も増加している。また両親がアレルギー性鼻炎であるほど小児アレルギー性鼻炎の発症が早いことが確認されている。小児では日常生活以外は成人より QOL の低下は少ないが、これは小児があまり症状を訴えないことにも起因する。ガイドラインに沿った適切な治療で成人へのアレルギー性鼻炎の移行を重症化させないよう工夫が必要である。

Keywords

QOL (quality of life)

花粉症

低年齢化

疫学

抗原回避

はじめに

アレルギー性鼻炎は I 型アレルギーの典

型的な疾患であり、現在では厚生労働省の定める生活習慣病としての慢性疾患でもある。治療が難しいかわりに、重症化しても

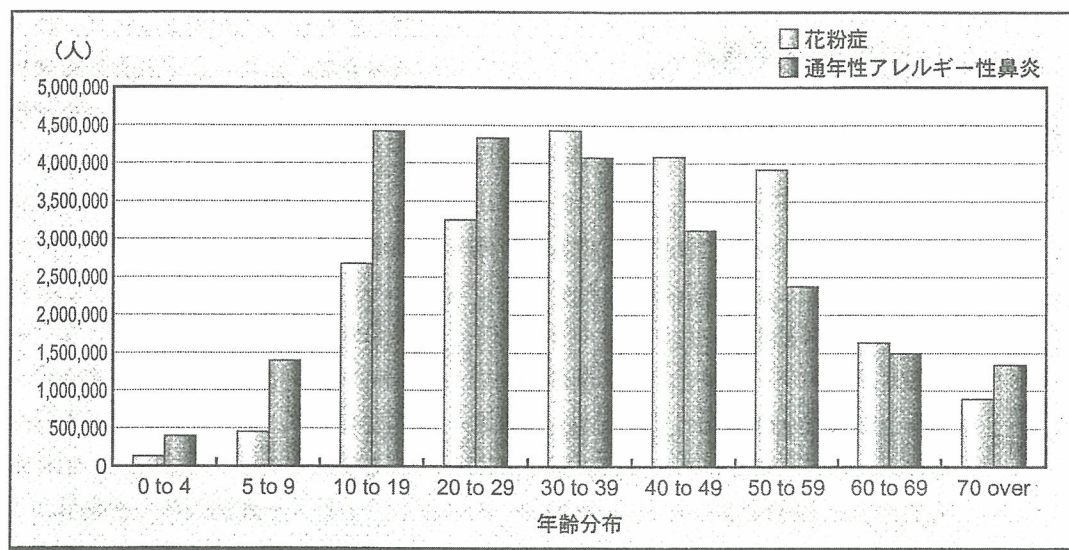


図1 年齢別アレルギー性鼻炎人口

通年性アレルギー性鼻炎は10, 20, 30代に有病者数のピークをもち、花粉症は30, 40, 50代にそのピークをもち、(鼻アレルギー診療ガイドライン 2002年版 [ライフサイエンス] および総務省人口推計月報より作成)

QOL (quality of life) の低下を生じるのみで死亡原因となりえない疾患がこの生活習慣病で、花粉症も含まれる¹⁾。実際のアレルギー性鼻炎の診断に最も重要なのは問診であり、症状を正確に把握することが必要である。しかし、小児では両親の共働きが多い現在では、問診が十分でないことも多く診断が困難になる場合がある。今回のテーマである長期予後はまずはじめの診断がはっきりしなければ予後を考えることはできない。

以前より一般的に小児では通年性アレルギー性鼻炎が多いとされていた(図1)²⁾。当科で15歳以下の小児の通年性アレルギー性鼻炎と花粉症の割合を検討したところ、通年性アレルギー性鼻炎単独例が52.5%を占め、通年性アレルギー性鼻炎と花粉症の合併例も34.4%を占め、花粉症単

独例も13.1%と決して少ない数字ではなかった。通年性アレルギー性鼻炎患児では、ハウスダストやダニ、ペットや昆虫など多種類の抗原に曝露されている場合が多い。小児花粉症のおもな感作抗原としてはスギ、ヒノキ科、草本類のイネ科のカモガヤ、ブタクサなどが挙げられる。現在はアレルギー疾患の既往がなかったのにスギ花粉やヒノキ科花粉症を突然発症する患児の増加傾向が目立ち、ヒノキ科花粉の飛散シーズンが終わった後もカモガヤ花粉などにより長期にわたり花粉症が継続する症例もしばしば経験する。今回、長期予後を考えるため、疫学的な調査結果、患者のインターネットによるQOLの調査³⁾、そして長期の予後を左右すると考えられる治療について述べる。

I. 小児の疫学調査

花粉症発症の要因として遺伝の影響が以前から指摘されており、アレルギー家族歴がある場合は子どものアレルギー疾患発症に大きく影響し、特に母系からの影響が強いとされていた。製薬会社の会社員およびその家族を対象に行ったアレルギー性鼻炎に関するアンケート調査では、母親の発症歴が父親の発症歴に比べてより強く影響するわけではないことがわかった。対象は成人男性 883 人(会社員 803 人)、女性 847 人(同 155 人)、子ども 1,285 人。両親のアレルギー性鼻炎発症の有無によ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で 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、両親とも発症歴がある場合では、いずれかの親に発症、両親とも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2)。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、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、親の約5%に対して約10%であった⁴⁾。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、最終的な発症率そのものの値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、全年齢を通して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。

II. 小児アレルギー性鼻炎の QOL

小児のアレルギー性鼻炎、特に花粉症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。2002年に成人で標準化された日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票に準拠し、インターネットでアンケートを実施した。このアンケートでは花粉症患者では日常生活、社会生活、身体、精神生活に花粉症の症状が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 QOL は悪化しておらず、日常生活で悪化しているのみであった。どの QOL の領域でも「ややひどい」以上の率は成人より低い率であったが、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3)³⁾。この調査では小児の受診率は 55.5%で、成人の 47.4%より高いが、一般的には QOL が悪化していない小児の

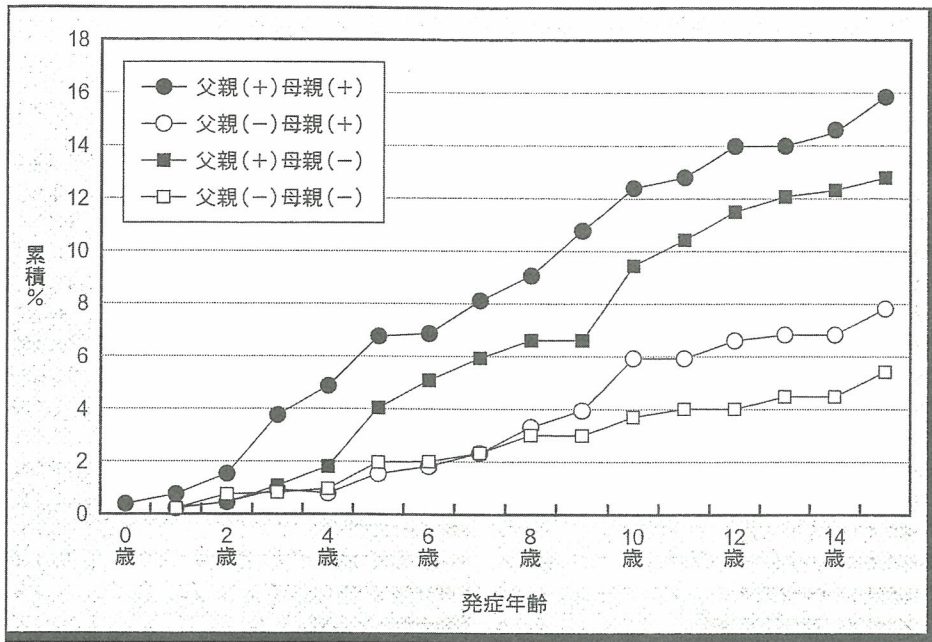


図2 アレルギー性鼻炎発症年齢（親と子の関係）－アレルギー性鼻炎 305 例中－
 父親、母親がアレルギー性鼻炎がそれぞれある場合、ない場合におけるそれぞれの群の子どもの
 累積発症率を示す。父母ともアレルギーがある場合のアレルギー性鼻炎の発症が最も早い。

花粉症は見逃される傾向にあり、その子どもたちは抗原防御をしないため特異的 IgE (immunoglobulin E) が徐々に増加する。このため成人になってからの QOL 悪化につながってくると考えられる。以上から 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事が 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。

Ⅲ. 長期予後を左右する治療について

薬物治療では、一般的に経口薬と点鼻薬を中心に小児に処方している。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主に用いている。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する。また小児期に抗アレルギー薬を服用すると次のアレルギーに発展しないことが飯倉らによって証明されている⁴⁾。経口ステロイド薬の処方極力避けるべきと考えられ、ステロイドとしては点鼻薬を中心に処方する。点鼻薬では患児によって好き嫌いが激しく、1 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も多い。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。成人用の点鼻薬服用により液だれする場合については注意が必要である。一般的に小児アレルギー性鼻炎の治療の目

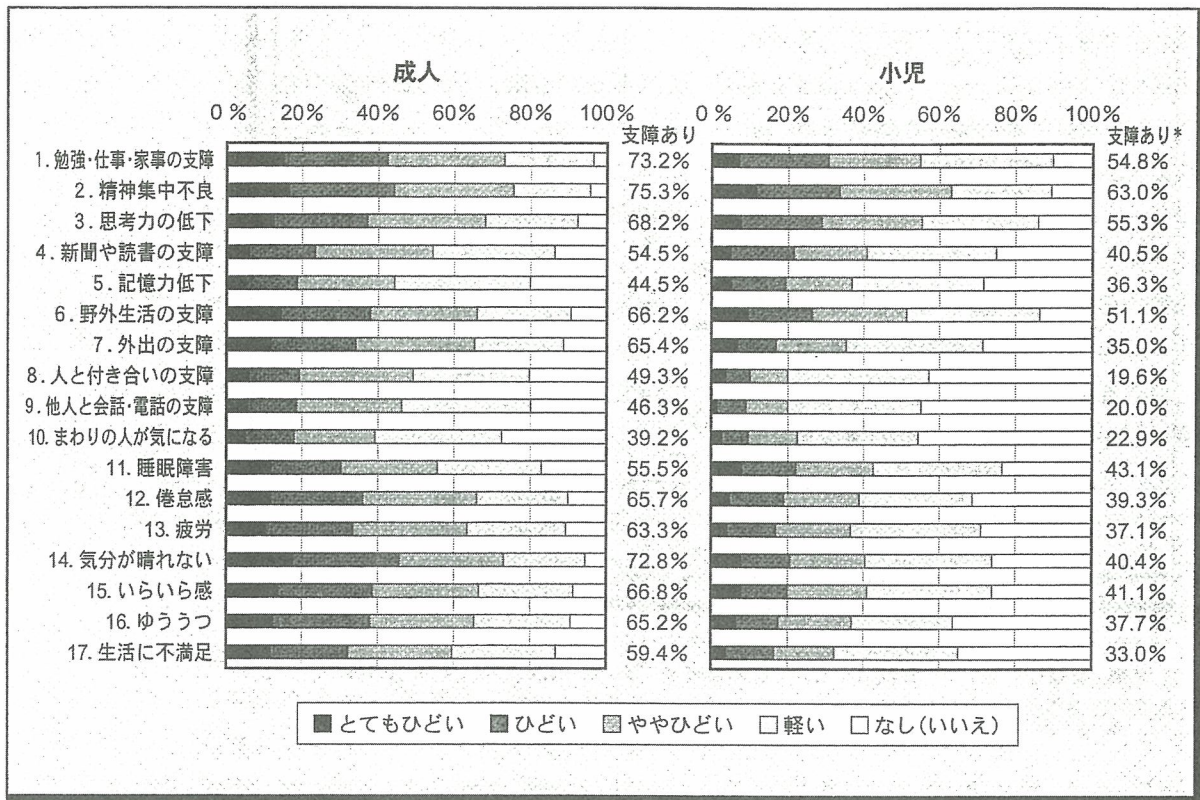


図3 アレルギー性鼻炎によるQOLへの影響

小児は成人と比較し、QOLの低下は少ないが、日常生活の領域ではほぼ同等に悪化する。

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～学童のスギ花粉症の場合を考えると現在一般的になりつつある初期治療はすべての症例に当てはまるとは考えにくい。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、アレルギー性鼻炎(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。くしゃみも外から見えるが、咳と区別が出来ないことがある。鼻水では重症度の決定に鼻をかむ回数が示されているが、幼児で鼻をかめる子供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出来ないであろう。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。また前述のデータから両親がど

ちらかでもアレルギーを持っている場合の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。ハイリスク児がもし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もしれない。

アレルギー性鼻炎(花粉症)の長期予後を最終的に最も左右するのは抗原回避・除去と考えられる。抗原の曝露量の増加はIgE産生の増加につながり、症状を悪化させる因子になることは自明の理であるが、エビデンスはほとんどない。ただ花粉症も年を追うごとに花粉量が同じであれば症状が悪化してゆくことを考えると患児に対する抗原の除去は必要と考えられる。これだけア

レルギー疾患が増加するとハイリスク小児では発症前からも抗原回避除去を考える必要が将来的に出てくる可能性がある。

文 献

- 1) 大久保公裕：花粉症のQOLによる評価と新しい治療法の基礎的研究。平成14年度厚生労働省科学研究費補助金、免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告書 第4分冊、厚生労働省、2003、pp1-23
- 2) 奥田 稔：疫学、鼻アレルギー -基礎と臨床-、医薬ジャーナル社、大阪、1999、pp11-132
- 3) 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 11：100-155、2004
- 4) Iikura Y, Nasipz CK, Mikawa H et al: Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. Ann Allergy 68 (3) : 233-236, 1992

