

**Table 3** Criteria for symptom score and severity score

| Grade                  | No. of sneezing attacks per day | No. of nose blows per day | Nasal obstruction                                        |
|------------------------|---------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------|
| Most severe (4 points) | >20                             | >20                       | Complete (all day)                                       |
| Severe (3 points)      | 11–20                           | 11–20                     | Severe (considerable amount of mouth breathing required) |
| Moderate (2 points)    | 6–10                            | 6–10                      | Marked (frequent mouth breathing)                        |
| Mild (1 point)         | 1–5                             | 1–5                       | Present (no mouth breathing)                             |
| No symptoms (0 point)  | 0                               | 0                         | None                                                     |

**Table 4** Criteria for medication score

|                                                                                     |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1 <sup>st</sup> , 2 <sup>nd</sup> generation anti-histamines, mast cell stabilizers | 1 point    |
| Topical steroids                                                                    | 2 points   |
| Decongestant, anti-cholinergic agents                                               | 1 point    |
| Ocular anti-histamines                                                              | 1 point    |
| Ocular steroids                                                                     | 2 points   |
| Specific immunotherapy                                                              |            |
| During step up                                                                      | 0.5 points |
| During maintenance dose                                                             | 1 point    |
| Oral steroids and anti-histamines                                                   | 3 points   |

### CHANGES IN THE MEDICATION SCORE

The mean medication scores between February and April were 0.21 in the SLIT group and 1.85 in the pharmacotherapy group (Table 7).

### CHANGES IN THE QOL

The mean QOL total scores during the pollen season were 3.82 in the SLIT group and 10.0 in the drug therapy group (Table 8).

### SIDE EFFECTS

Neither systemic nor local side effects occurred during SLIT.

### DISCUSSION

The mechanism of action for SLIT, or for conventional allergen immunotherapy, is still unclear, but for allergen-specific immunotherapy, reduction of effector cells<sup>15,16</sup> and blocking antibody<sup>17–20</sup> have been the conventional theories. Recently, however, it has become widely accepted that immunotherapy may modify the T cell response to natural allergens because of T cell anergy and/or immune deviation.<sup>21–24</sup> For SLIT in particular, allergen administered to the oral mucosa accumulates in the submandibular lymph node, in which the immune response occurs<sup>25</sup> and peaks at approximately 2 h after administration.<sup>26</sup> Of the local immunotherapy modalities, SLIT is the most effective with a lower incidence of side effects, which complies

with the WHO position paper on allergen immunotherapy requiring a new route of administration, such as local immunotherapy, and treatment that does not cause anaphylaxis, such as peptide therapy.<sup>27</sup> However, only subcutaneous immunotherapy is used for Japanese cedar pollinosis and other than our pilot study,<sup>11</sup> and the present report, SLIT is an unknown treatment.

Approximately 13% of the Japanese population are affected by Japanese cedar pollinosis<sup>28</sup> and the proportion of severe status patients is higher than with grass or ragweed pollinosis, which are the representative conditions in other countries, and the symptoms persist for about 3 months, becoming a social issue. When the amount of pollen increases, patients show more severe symptoms, and the number of severe status patients is greatest in mid-March (late season) when the pollen count reaches its peak. Substantial antigen exposure enhances the antigen-antibody reaction in the airways (airway hypersensitivity), which is the mechanism involved in severe pollinosis, and immunotherapy with antigen-specific effects may control the exacerbation of the symptoms in the latter half of the cedar pollen season by inhibiting antigen-related enhancement of nasal mucosal hypersensitivity. In the present study, SLIT both inhibited the exacerbation of symptoms in the latter half of the season and reduced their severity throughout the season. Furthermore, there were neither local nor systemic side effects, as reported elsewhere for other antigens.

SLIT for cedar pollinosis is a new therapy and in the future SLIT may be indicated for patients with nasal allergy caused by other allergens such as house dust mites or animal dander through improvement of the administration schedule and establishing the dose at which the most potent effects are achieved. Therefore, a multicenter study involving a large number of patients should be conducted.

### ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

**Table 5** Monthly mean change in symptom score

|                            |                 | Feb. | Mar. | Apr. | Mean of 3 months |
|----------------------------|-----------------|------|------|------|------------------|
| Score of sneezing          | Pharmacotherapy | 0.44 | 1.35 | 1.36 | 1.07             |
|                            | SLIT            | 0.84 | 1.48 | 0.87 | 1.07             |
| Score of nasal discharge   | Pharmacotherapy | 1.02 | 2.19 | 2.00 | 1.76             |
|                            | SLIT            | 0.91 | 1.79 | 1.16 | 1.30             |
| Score of nasal obstruction | Pharmacotherapy | 0.48 | 1.37 | 1.15 | 1.01             |
|                            | SLIT            | 0.31 | 0.86 | 0.49 | 0.56             |
| Eye symptom score          | Pharmacotherapy | 0.46 | 1.14 | 0.76 | 0.80             |
|                            | SLIT            | 0.26 | 0.68 | 0.21 | 0.39             |

**Table 6** Monthly mean change in severity score

|                |                 | Feb. | Mar. | Apr. | Mean of 3 months |
|----------------|-----------------|------|------|------|------------------|
| Severity score | Pharmacotherapy | 1.14 | 2.25 | 2.13 | 1.86             |
|                | SLIT            | 1.11 | 1.92 | 1.26 | 1.44             |

**Table 7** Monthly mean change in medication score

|                  |                 | Feb. | Mar. | Apr. | Mean of 3 months |
|------------------|-----------------|------|------|------|------------------|
| Medication score | Pharmacotherapy | 1.49 | 1.90 | 2.13 | 1.85             |
|                  | SLIT            | 0.07 | 0.43 | 0.12 | 0.21             |

**Table 8** Monthly mean change in QOL score

|           |                 | Feb. | Mar. | Apr. | Mean of 3 months |
|-----------|-----------------|------|------|------|------------------|
| QOL score | Pharmacotherapy | 6.0  | 16.8 | 7.2  | 10.0             |
|           | SLIT            | 1.67 | 5.8  | 3.82 | 3.82             |

## REFERENCES

1. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite : a double-blind study. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 1990;**18**:277-284.
2. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma : a placebo controlled study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999;**82**:485-490.
3. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre C. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis : a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;**55**:369-375.
4. Di Rienzo V, Puccinelli P, Frati F, Parmiani S. Grass pollen specific sublingual/ swallow immunotherapy in children : open-controlled comparison among different treatment protocols. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 1999;**27**: 145-151.
5. Hordijk GJ, Antvelink JB, Luwema RA. Sublingual immunotherapy with a standardised grass pollen extract : a double-blind placebo-controlled study. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 1998;**26**:234-240.
6. Clavel R, Bousquet J, Andre C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy : a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998;**53**:493-498.
7. Pradalier A, Basset D, Claudel A *et al.* Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999;**54**:819-828.
8. Valle C, Bazzi S, Berra D, Sillano V, Puccinelli P, Parmiani S. Effects of sublingual immunotherapy in patients sensitised to Ambrosia : an open controlled study. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 2000;**28**:311-317.
9. Troise C, Voltolini S, Canessa A, Pecora S, Negrini AC. Sublingual immunotherapy in *Parietaria* pollen-induced rhinitis : a double-blind study. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 1995;**5**:25-30.
10. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Isola S *et al.* Sublingual immunotherapy : a double-blind, placebo-controlled trial with *Parietaria judaica* extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy* 1999;**54**:968-973.
11. Okubo K, Gotoh M, Shimada K, Okuda M, Yagi T, Dairiki K. Sublingual immuno-therapy for Japanese cedar pollino-

- sis : pilot study. *Jpn. J. Rhinol.* 2002;**41**:30-35(in Japanese).
12. Okubo K, Takizawa R, Gotoh M, Okuda M. Experience of specific immunotherapy with standardized Japanese cedar pollen extract. *Arerugi* 2001;**50**:520-527(in Japanese).
  13. *Japanese Practice Guideline for Allergic Rhinitis*. 4th edn. Tokyo:Lifescience, 2002.
  14. Okuda M, Okubo K, Gotoh M *et al.* Japanese Allergic Rhinitis QOL standard questionnaire (2002). *Arerugi* 2003;**52**:21-56(in Japanese).
  15. Kimura I, Tanizaki Y, Goda Y, Komagoe H, Kitani H. Decrease in reactivity of basophils by immunotherapy with housedust extract. *Clin. Allergy* 1985;**15**:1-7.
  16. Otsuka H, Mezawa A, Ohnishi M, Okubo K, Seki H, Okuda M. Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy* 1991;**21**:115-119.
  17. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998;**102**:157-164.
  18. van Neerven RJ, Wikborg T, Lund G *et al.* Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD 41 T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. *J. Immunol.* 1999;**163**:2944-2952.
  19. Golden DB, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982;**69**:489-493.
  20. Van-der-Zee JS, Aalberse RC. The role of IgG in immediate-type hypersensitivity. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1991;**13**:91-96s.
  21. Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT. Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J. Exp. Med.* 1993;**178**:2123-2130.
  22. Lamb JR, Skidmore BJ, Green N, Chiller JM, Feldmann M. Induction of tolerance in influenza virus-immune T lymphocyte clones with synthetic peptides of influenza hemagglutinin. *J. Exp. Med.* 1983;**157**:1434-1447.
  23. Fasler S, Aversa G, Terr A, Thestrup-Pedersen K, De Vries JE, Yssel H. Peptide-induced anergy in allergen-specific human Th2 cells results in lack of cytokine production and B cell for IgE synthesis : reversal by IL-2, not by IL-4 or IL-13. *J. Immunol.* 1995;**155**:4199-4206.
  24. Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Muller UR. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN- $\gamma$  secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J. Immunol.* 1995;**154**:4187-4194.
  25. Muller D, Ruitenber EJ, Elgersma A. The influence of different immunization pathways on the immunological response in the oral mucosa. *Br. J. Exp. Pathol.* 1983;**64**:367-372.
  26. Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G *et al.* Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clin. Exp. Allergy* 2001;**31**:54-60.
  27. World Health Organization . Allergen immunotherapy : therapeutic vaccines for allergic diseases (WHO position paper). *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998;**102**:558-562.
  28. Okuda M. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003;**91**:288-296.

## 鼻アレルギー

Allergic rhinitis

岡本美孝

**Key words** : 鼻アレルギー, Th1細胞, Th2細胞, 鼻アレルギーの検査, 鼻アレルギーの診断, 鼻アレルギーの治療

## 1. 概要

アレルギー性鼻炎は好発時期から、通年性(perennial allergic rhinitis)と季節性(花粉症: seasonal allergic rhinitis)に大別される。他の多くの疾患と同様に、発症には遺伝要因と環境因子が関与し、特に遺伝要因の関与は大きい。最近の疫学調査からは、アレルギー性鼻炎は20%を超える高い有症率が示されている。現在も通年性アレルギー性鼻炎は微増、花粉症は漸増していると考えられる<sup>1)</sup>。日本におけるアレルギー性鼻炎の特徴は、スギ花粉症の占める割合が高いことである。スギ花粉症の有症率は、スギ植生のほとんどない北海道、沖縄を除いて、最近の報告をみると、10-40%であるが調査地域、調査方法によって異なる。高校生、大学生のスギ花粉に対する感作率は50-80%にも上っている。更に当科での10年にわたる縦断的疫学調査では、40-60歳の中高年でもIgE抗体価の低下はみられず、逆に感作者の中での有症率はむしろ高くなる傾向があり、今後もスギ花粉症がますます増加することが危惧される。一方でスギ花粉症の自然寛解は中高年では10-20%、小児ではまれである<sup>2,3)</sup>。

## 2. 病態

代表的なI型アレルギー疾患と考えられてき

たアレルギー性鼻炎も、好酸球をはじめとする種々の炎症細胞の関与が注目され、アレルギー炎症としての性格がクローズアップされているが、その根底にはT細胞分化に問題があるとされている。

ヘルパーT細胞(Th)は、どのようなサイトカインを産生するかにより、Th1細胞(IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-12などを産生)とTh2細胞(IL-4, IL-5, IL-13などを産生)とに大別される<sup>4)</sup>。通常、抗原呈示細胞から抗原刺激を受けたナイーブなヘルパーT細胞(Th0)は、バランス良くTh1/Th2細胞に分化するが、アレルギー疾患ではTh2細胞に優位に分化され、Th1細胞とTh2細胞にアンバランスが生じていると考えられている。

確かに、アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜と非アレルギー性肥厚性鼻炎患者の鼻粘膜よりそれぞれCD4T細胞を分離し、Th1細胞、Th2細胞にそれぞれ特異的に発現するケモカイン受容体CXCR3, CCR4を利用して検討を行ってみると、Th1細胞については両群間に差は認められないものの、Th2細胞は有意にアレルギー性鼻炎患者で増加がみられる(図1)。また、末梢血中には元来、Th2細胞に比較してかなりTh1細胞が多い。アレルギー性鼻炎患者でも、非アレルギー性鼻炎患者と同じようにTh1細胞が多く、非アレルギー健康人と差は認められない<sup>5,6)</sup>。しかし、これはあくまで全体のTh1細胞、Th2細胞を検

Yoshitaka Okamoto: Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

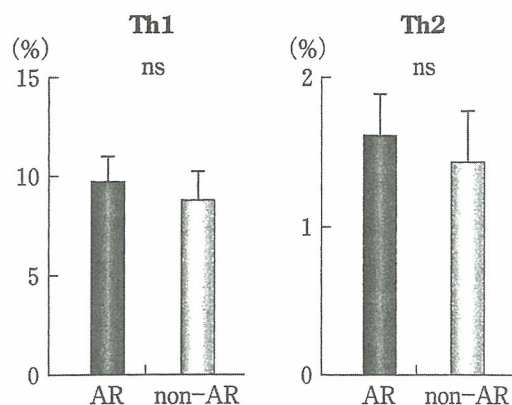


図1 末梢血中のTh1およびTh2細胞の割合<sup>5)</sup>

アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜中のCD4陽性T細胞に対するTh1細胞(CXCR3陽性)の割合は、非アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜と比較して差は認められないが、Th2細胞(CCR4陽性)の割合は高い。

AR: allergic rhinitis, non-AR: non-allergic rhinitis.

討している場合であり、抗原特異的なTh1, Th2細胞は全体のtotalのTh1, Th2細胞の0.1%以下と考えられており、スギ花粉症患者の末梢血中のスギ花粉特異的なTh1細胞, Th2細胞を患者自身の樹状細胞、あるいはペプチドを利用して検討してみると明らかにスギ花粉抗原特異的なTh2細胞がTh1細胞に比較して多数認められる<sup>6)</sup>(図2)。

Th2細胞およびTh2サイトカインが優位な環境下では、スギ花粉の曝露・進入により、スギ花粉特異的なTh2細胞が誘導され、鼻粘膜局所あるいは頸部リンパ節において抗原特異的なTh2細胞のサポート下にスギ花粉特異的なIgE抗体が産生される。IgE抗体は肥満細胞表面の高親和性Fcε受容体(FcεRI)と結合して肥満細胞を感作し、侵入して来るスギ花粉抗原と反応して、その結果肥満細胞からヒスタミン、ロイコトリエン、プロスタグランジン(PG)などが放出される。このうち、ヒスタミンは鼻粘膜知覚神経(三叉神経)終末のヒスタミン受容体(H1R)を刺激し、刺激はSP, CGRP陽性線維を介して順行性に延髄のくしゃみ中枢に伝えられ、迷走神経を介してくしゃみが引き起こされる。更に、くしゃみ中枢から分泌中枢に伝えられた刺激は、主に副交感神経から成る反射遠心路に伝えられ、副交感

神経が分布する鼻腺を刺激して鼻漏が生じる。一方、肥満細胞から放出されたペプチドロイコトリエン(pLTs: LTC4, D4, E4)をはじめ、ヒスタミン, PG, PAFなどは直接鼻粘膜の血管に作用して、血管拡張、透過性亢進から容積血管のうっ血、浮腫により鼻閉を引き起こす。特に、pLTsの作用は強く、濃度換算するとヒスタミンの数十倍の強さをもつ。

他方、花粉症も含めてアレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜には好酸球をはじめ、好塩基球, T細胞など活性化を受けた多くの浸潤細胞が多数認められる。花粉症患者に、花粉の非飛散期に花粉抗原による誘発を行うと、即時相に引き続いて鼻汁中に一過性の好酸球浸潤がみられるが、誘発7-8時間以降、鼻汁中に再び好酸球, T細胞などの増加がみられ、この時期に一致して鼻閉の出現がみられるという。すなわち遅発相の存在である。花粉症も代表的I型アレルギー疾患であるが、同時に炎症反応としての性格をもつ。

このいわゆるアレルギー炎症の形成には、化学伝達物質、サイトカイン、ケモカイン、細胞接着分子が複雑に関与する。すなわち、好酸球, 好塩基球, 肥満細胞, Th2細胞といったアレルギー炎症のplayerともいえるべき細胞の浸潤に、IL-4などのサイトカインによるVCAM-1をはじめとした血管内皮細胞上の接着分子の発現を介したtrapping, IL-5, IL-9, IL-13などのTh2サイトカイン、ケモカインによるtransmigration(遊走作用)が働く。特に、遊走作用にケモカインは強く関与する。好酸球, 肥満細胞、一部Th2細胞上のCCR3を介したeotaxin, eotaxin-2, MCP-4, RANTESの作用、肥満細胞やT細胞上のCCR2を介したMCP-1αなどの作用、Th2細胞上のCCR4を介した作用は大きい。ただ、鼻粘膜では、好酸球遊走には特にeotaxin, eotaxin-2の作用が強くRANTESの作用は弱いとされる。また、肥満細胞から放出されるPGD2は、受容体の一つであるCRTH2を介して、好酸球, 肥満細胞, Th2細胞の遊走、活性化、更にはTh2サイトカイン産生の増強に作用する<sup>7)</sup>。一方で、IL-4などTh2サイトカインや肥満細胞が大量に含むTNF-αなど炎症サイトカインによ

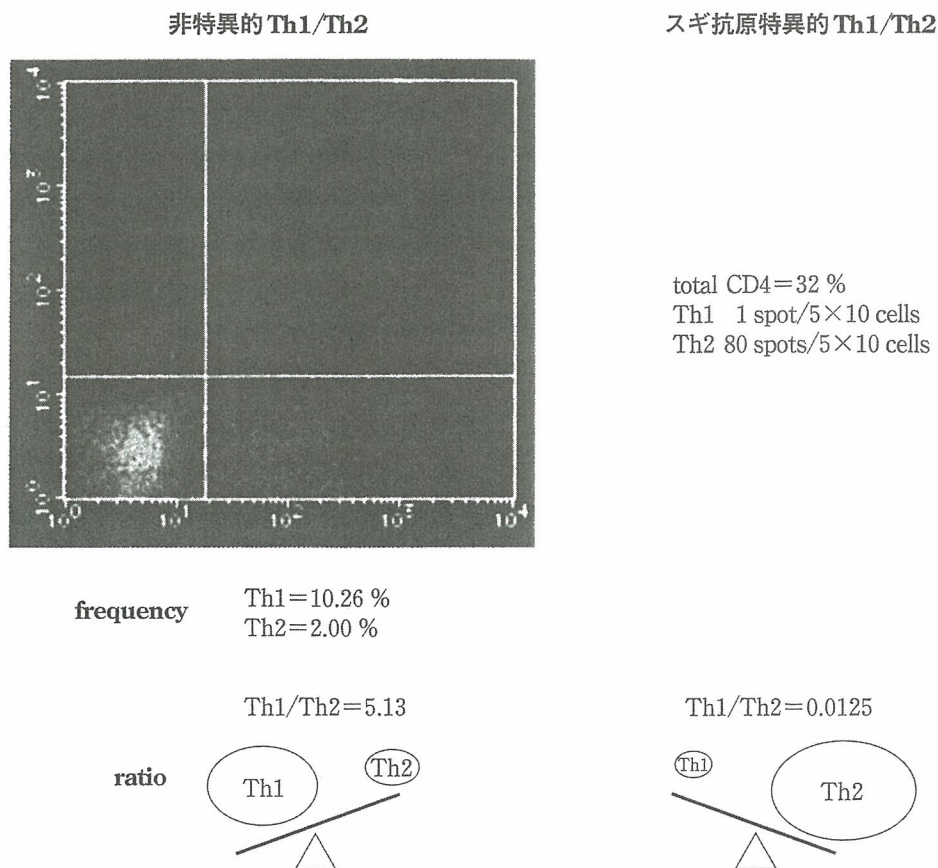


図2 末梢血 CD4 陽性 T 細胞中の Th1/Th2 細胞  
スギ花粉症患者末梢血のスギ花粉特異的 Th1 細胞, Th2 細胞は Th2 細胞が圧倒的に多い。

り, 上皮細胞, 線維芽細胞, 単核球からの TARC や eotaxin など Th2 細胞, 好酸球などアレルギー炎症に重要な細胞の遊走に作用するケモカインの産生が増強される。

このように, アレルギー性鼻炎患者で認められる Th2 細胞が優位な環境は, アレルゲンに対する特異的 IgE 抗体の産生, 肥満細胞, 好酸球の遊走, 活性化, 脱顆粒といった I 型アレルギー反応の誘導から, 複雑にアレルギー性炎症の形成に作用していくものと考えられる。

### 3. 検査と診断

問診, 鼻鏡検査, 鼻汁好酸球検査から, 過敏性の有無, アレルギーの有無を判断する。問診では症状とその程度以外に, 好発期, 合併症, 既往歴, 家族歴も重要である。典型的なアレルギー性鼻炎患者では, 蒼白に浮腫状に腫脹した鼻粘膜と水様性分泌液が鼻鏡で観察される。し

かし, 鼻粘膜の発赤を示す症状も少なくない。ハンセル染色にて容易に好酸球の浸潤の有無が認められる。アレルギーが強く疑われれば, 皮膚テスト(安価, 感度良, 痛み有, 結果は即時に), 血清特異 IgE 抗体定量(高価, 敏感, 痛み弱い, 結果得るまで数日), 更に誘発テストにより診断・治療方針の決定に進む。誘発テストでは, 両側下鼻甲介前端に抗原ディスクを置き, 5 分間に生じるくしゃみの回数, 鼻汁量, 粘膜腫脹度から判定する。非特異的反応に注意しなければならない。

鼻のかゆみ, くしゃみ, 水様性鼻漏, 鼻閉といった鼻炎症状をもち, 鼻汁好酸球検査, 皮膚テスト(または血清 IgE 抗体陽性), 誘発テストのうち 2 つ以上陽性ならばアレルギー性鼻炎と確診する。一方, このうち 1 つのみ陽性であっても典型症状を有し, アレルギー検査が中等度以上陽性ならアレルギー性鼻炎と診断して可能

である。鑑別として、非アレルギー性非感染性の鼻粘膜過敏症として、血管運動性鼻炎、好酸球過多性鼻炎が重要である。前者は、症状はありながらも鼻汁好酸球陰性、皮膚テスト・血清IgE抗体陰性であり、後者は鼻汁好酸球検査は陽性であるが、皮膚テスト・血清IgE抗体は陰性である。また、感染性鼻炎として、急性鼻炎、いわゆるかぜとの鑑別も重要である。かぜでは、鼻汁中に好中球や剥落上皮細胞が主体であること、咽頭熱や発熱、関節痛などの全身症状をもつ頻度が高いこと、多くはウイルス感染だが、2次感染を生ずると粘性、膿性に鼻汁が変化することが特徴であるが、アレルギー性鼻炎との鑑別は必ずしも容易でないときもある。

#### 4. 治 療

治療の原則は、患者に機能障害をもたらさずにいかに症状を良くコントロールするかであり、以下の点が重要である。

- (1) 抗原の回避、ならびに増悪因子の回避
- (2) 適切な薬物治療
- (3) 免疫療法の選択と適応の判断
- (4) 手術治療の選択と適応の判断
- (5) 患者の指導、その長期フォローアップ

##### a. 抗原回避

アレルギー疾患である以上、抗原回避は治療の第一歩であり基本となる。ただ、例えば、マスクの効果についても、完全に鼻への侵入を防げるものではなく、実際の効用については更に具体的な臨床評価が必要である。

##### b. 薬物治療

現在、アレルギー性鼻炎の治療には表1に示すようなカテゴリーの薬剤が用いられている。最近では、第2世代後期、更には次世代抗ヒスタミン薬とも分類されるようなヒスタミン受容体(H1)拮抗薬が登場あるいは開発・治験が進行している。第2世代の抗ヒスタミン薬は中枢鎮静作用が少ないことが特徴であるが、次世代抗ヒスタミン薬の多くは、第2世代ヒスタミン薬の構造を変化され、代謝活性型あるいはisomerとしたものでフェキソフェナジンやデスロラタジンを代表とし、鎮静作用はプラセボと同程度で

表1 通年性アレルギー性鼻炎の治療<sup>1)</sup>

| 病 型 | 重 症 度                                       |                                                                                            |                                                                                                                               |
|-----|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | 軽 症                                         | 中等症                                                                                        | 重 症                                                                                                                           |
| 治 療 | ① 第2世代抗ヒスタミン薬<br>② 遊離抑制薬<br><br>①, ② いずれか1つ | くしゃみ・鼻漏型<br>① 第2世代抗ヒスタミン薬<br>② 遊離抑制薬<br>③ 局所ステロイド薬<br>①, ②, ③のいずれか1つ<br>必要に応じて①または②に③を併用する | くしゃみ・鼻漏型<br>局所ステロイド薬<br>+<br>第2世代抗ヒスタミン薬<br>鼻閉型<br>局所ステロイド薬<br>+<br>LTs拮抗薬またはTXA2拮抗薬<br>必要に応じて点鼻用血管収縮薬を<br>治療開始時の5-7日間に限って用いる |
|     | 鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術<br>特異的免疫療法<br>抗原除去・回避   |                                                                                            |                                                                                                                               |

症状が改善してもすぐには投薬を中止せず、数カ月の安定を確かめて、ステップダウンしていく。

あり、かつ心臓に対する副作用もみられていない。

実際の薬物投与にあたっては、重症度に応じてその step down を図ることに主眼が置かれている(表 1)。中等症以上の症例には前述した即時相と炎症反応の抑制と 2 つを目的とした治療が行われ、即時相の抑制には効果性の高い抗ヒスタミン薬の内服あるいは点鼻薬、炎症反応の抑制には点鼻用ステロイド剤、あるいは化学伝達物質遊離抑制薬(肥満細胞安定薬)が用いられることが多い。ただ、抗ヒスタミン薬は H1 受容体拮抗作用が中心であるが、新しい抗ヒスタミン薬は抗炎症作用を併せ持つことが、*in vitro* の検討や動物実験で示されている。好酸球浸潤・増多抑制、IL-1、IL-6 など炎症サイトカイン産生抑制、ICAM-1 などの接着分子や HLA 抗原発現抑制、ロイコトリエン遊離抑制、タキニン遊離抑制など、その内容も非常に豊富であるが、他方で、実際の臨床投与量で、また実際のアレルギー性鼻炎患者に対する薬効の中で、どの程度このような抗ヒスタミン薬の炎症作用が働いているのかはほとんど明らかになっていない。

その他の化学伝達物質拮抗薬として、抗ロイコトリエン(LT)薬、抗トロンボキサン(TX)薬が登場した。抗 LT 薬は LT 受容体 1 に対する拮抗作用をもち、鼻閉に対する高い効果が臨床検討でも認められているが、くしゃみ、鼻漏に対する抑制作用もみられ、その機序として好酸球浸潤抑制などを介した鼻粘膜過敏性改善といった抗炎症作用が示唆されている。また、抗 TX 薬も鼻閉に対して高い効果が示されているが、くしゃみ、鼻漏に対する効果も併せ持ち、その抗炎症作用が検討されている。ラマトロバンは、前述した PGD2 と CRTH2 の阻害作用をもつことが示されている。

#### c. 免疫療法(減感作療法)

アレルギー性鼻炎に対する免疫療法は、1911 年 Noon らの報告以来長い歴史をもつ。皮内投与として行われてきたが、近年、欧米では多くの二重盲検比較試験が行われ、その有効性が評価されている。国内では、スギ花粉抗原の標準化が行われ、より安定した高い効果の発現が期

待されている。また、頻度は少ないとされながらもアナフィラキシー反応などの副作用発現の危険、臨床効果発現まで時間もかかり、患者負担の評価、QOL の評価も十分には行われていない。しかし、重症例、薬物使用の減少・回避を希望する患者で十分な同意が得られた場合には積極的な適応を考えるべきである。

#### d. 手術療法

根本的治療ではなく、疾患の性格上 first choice にはならないが、保存的治療に対して効果が乏しい、あるいは鼻中隔彎曲など元来鼻の構造異常が認められる症例に対しては、むしろ積極的に施行を検討すべきである。外来手術が可能なレーザー手術治療は広く行われているが、効果の持続、再発の時期、程度に関して十分解明されていない。

### 5. 現在臨床検討中の新しい治療法

#### a. 抗 IgE 療法

I 型アレルギー疾患であるアレルギー性鼻炎は、当然 IgE に大きく依存するが、IgE $\epsilon$  受容体(R)1 結合を阻害することで、その制御を目的としたものである。既にヒト化抗 IgE 抗体(rhu Mab-E25)を用いた臨床試験は、欧米で修了し、一定の評価を得ており、国内でもスギ花粉症の時期に臨床試験が行われ解析が進んでおり、新しいカテゴリーの治療法として注目されている。この抗 IgE 抗体は、血清中の IgE や B 細胞表面に結合している IgE とは結合するが、Fc $\epsilon$ R1 あるいは Fc $\epsilon$ R2 と結合している IgE には結合しないため、I 型反応を引き起こすことはないと考えられるこれまでの検討から、血清中 IgE を著明に減少させること、抗原特異的 IgE 産生を抑制すること、T 細胞から Th2 サイトカインの産生を抑制すること、好酸球浸潤を抑制することが作用機序として示されている。

#### b. 減感作療法

経口投与、舌下投与、経鼻投与といった自宅で投与可能で、副作用の軽減も期待される投与法が検討されている。

#### c. ペプチドワクチン

T 細胞によって認識される抗原ペプチド、す

なわちT細胞エピトープを用いて抗原特異的なT細胞のトレランスの誘導を図るもので、抗原ペプチドそのもの、あるいは一部アミノ酸を変換した修飾ペプチドを用いる。B細胞には結合しないため、通常の抗原を用いた減感作療法のような副作用が生じない。多量のペプチド抗原の投与が可能で、早期に臨床症状の改善が期待される。既にハチアレルギーやBermuda花粉症などで臨床上的有効性が報告されている。スギ花粉症でも、スギ花粉抗原の主要なT細胞エピトープが解析され、Cry j-1の3カ所、Cry j-2の4カ所の7つのエピトープに対するスギ花粉症患者のリンパ球混合試験での反応性は、16-68%と高く、更にこれら7つのT細胞エピトープをリジンで結合したハイブリッド・ペプチドを用いると、スギ花粉患者の92%に反応が認められている。本ペプチドを用いた臨床試験が進んでいる。

#### d. DNA ワクチン

微生物由来DNAには、ホ乳類には存在しないメチル化されていないAACGTTなどのCpGの配列があり、Th1型免疫反応の誘導能があり、NK細胞、樹状細胞、T細胞を活性化し、IFNやIL-12の産生を促進する。このようなTh1型T細胞反応を誘導するアジュバントとしてアレルゲンと投与したり、あるいはDNAワクチンとして、抗原遺伝子を組み込んだプラスミドDNAを生体に投与し、生体内に抗原蛋白質を発現させることで、抗原特異的免疫反応を長時間継続的に誘導するものである。ただし、自己免疫疾患発症の危険などの指摘もある。

#### e. BCG ワクチン

BCGを用いてTh2サイトカイン産生にシフトした患者の是正を図ろうとするもので<sup>8)</sup>、スギ花粉症に対する臨床検討が進んでいる。

## ■ 文 献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会: 鼻アレルギー診療ガイドライン, ライフ・サイエンス社, 2002.
- 2) Okawa T, et al: Analysis of natural history of Japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 131: 39-45, 2003.
- 3) Okamoto Y, et al: Allergic rhinitis in children: environmental factors. *Clin Exp Allergy reviews* 4: 9-14, 2004.
- 4) Mosmann TR, et al: Two types of murine helper T cell clone. *J Immunol* 136: 2348-2357, 1986.
- 5) Horiguchi S, et al: Expression of membrane-bound CD23 in nasal B cells from patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (in press)
- 6) 堀口茂俊, 岡本美孝: 鼻アレルギー患者鼻粘膜局所の炎症細胞の動態. *アレルギー科* 15: 162-168, 2003.
- 7) Hirai H, et al: Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med* 193: 255-261, 2001.
- 8) Cavallo GP, et al: Decrease of specific and total IgE levels in allergic patients after BCG vaccination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 1058-1060, 2002.

## 花粉症

Management and treatment of pollinosis in clinic

大久保公裕 後藤 穰

**Key words** : スギ花粉症, 抗原回避, 薬物療法, 抗原特異的免疫療法, 手術療法

### はじめに

花粉症は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。治癒が難しい代わりに、重症化してもQOLの低下を生じるのみで死亡原因となり得ない疾患がこの生活習慣病である。単純に花粉によるアレルギー性鼻炎の症状のほかに花粉によるアレルギー性結膜炎、皮膚のアレルギー症状が出現する。花粉症は増加傾向をたどっており、現在国民の約20%が罹患していると考えられている<sup>1)</sup>。

最新の臨床のエビデンスは鼻アレルギー診療ガイドライン第4版(2002年度版)に記載されている<sup>1)</sup>。このガイドラインの特徴はEBM(evidence based medicine)に偏らず、実地医療を優先していることである。海外のガイドラインと考えられているWHOのワークショップレポートであるARIA(Allergic Rhinitis Impact on Asthma)がEBM中心であることと異なる<sup>2)</sup>。しかし、参考資料として重要なEBMは日本のガイドラインにも巻末に厚生労働省の科学研究でまとめられたものが添付されている。

### 1. 概念・定義

海外では花粉症の多くは家庭医、次にアレルギー専門医がみることが多く、ガイドラインの

定義もまず、‘鼻炎’から定義されている。ARIAにおけるアレルギー性鼻炎はその一部であり、花粉症が中心である。一方、日本のガイドラインではアレルギー性鼻炎の定義から定められ、‘I型アレルギー疾患で、発作反復性のくしゃみ、水性鼻汁、鼻閉を3主調とする’<sup>1)</sup>と書かれている<sup>1)</sup>。

花粉症ではアレルギー素因をもつ人が、アレルギー反応の原因となる花粉アレルゲンを吸い込み、体内で免疫反応によりアレルゲンに対する特異的IgE抗体が作られ、鼻粘膜の表面にあるマスト細胞にFcε受容体を介して結合する。再び同じアレルゲンが侵入すると、マスト細胞上で抗原抗体反応が生じ、マスト細胞からヒスタミンやロイコトリエンなどの化学伝達物質が放出され、発症する。結膜症状も同様であり、皮膚ではこれに擦過が関与する。

### 2. 診断

花粉症のための検査には大きく分けると2種類ある。

①アレルギー性鼻炎があることの証明のための検査と、②原因抗原が何であるか判断するための検査である。①の検査は血液好酸球数、鼻汁好酸球数、血清総IgE検査であり、②の検査は皮内テスト、プリックテスト、スクラッチテストなどの皮膚テスト、血清特異的IgE検査、抗原誘発テストである。検査を越えたところに

Kimihiko Okubo, Minoru Gotoh: Department of Otolaryngology, Nippon Medical School 日本医科大学 耳鼻咽喉科

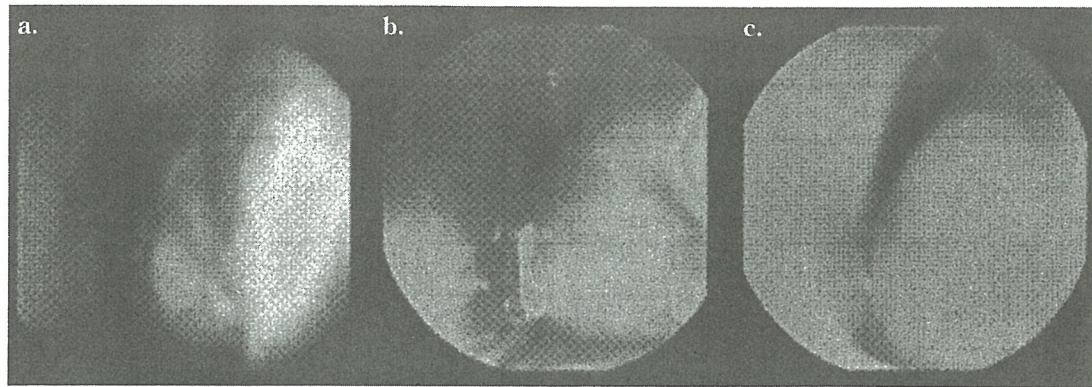


図1 鼻鏡検査所見(左鼻腔)

a: 正常, b: 花粉症, c: 通年性アレルギー性鼻炎.

問診があり、最も重要なものである。花粉症の症状は多様であり、くしゃみ、鼻汁、鼻閉、目のかゆみ、目の周りや結膜の発赤、流涙、襟足や顔面の赤み、かゆみ、腫れなどの皮膚症状、頭痛、倦怠感などの全身症状などが生じる。特に鼻や目の症状は必発で、問診表などを用いて診断の資料とする<sup>2)</sup>。

鼻鏡検査では下鼻甲介粘膜はアレルギー性鼻炎のうち約80%は蒼白(図1-c)で、スギ花粉症の季節中では発赤していることも多い(図1-b)。正常は図1-aのように総鼻道が開放されている。

#### a. 必要な検査

##### 1) 鼻汁中好酸球

好酸球はアレルギー反応の中での遊走細胞として重要である。この細胞の顆粒蛋白が気道上皮細胞に影響を与え、アレルギー反応を増悪させる。一般的に花粉症患者のシーズン中ではほぼ100%が鼻汁中好酸球陽性となる。

##### 2) 皮膚テスト

皮膚テストの種類には皮内テスト、プリックテスト、スクラッチテストがあるが感度は皮内テストが最も高く、検者による陽性率の差も少ない(図2)。プリックテスト、スクラッチテストは皮内テストより簡便であるが、施行者により陽性率の差が認められる。皮膚の清拭ではアルコールは避け、ヒビテン<sup>®</sup>綿で消毒するとよい。

##### 3) 抗原特異的IgE検査

抗原を吸着させたペーパーディスクや可溶性ポリマーなどに血清を反応させ、血清中の抗原特異的IgEを検出するものである。CAP-RAST、

SIST, AlaSTAT, FAST, Lumiward(LMD), MAST, Quidelなど多くの測定検査法がある。後の2つは同時多項目測定法であり、スクリーニングとして用いる。はじめの5つは保険では13項目まで測定可能であるが、1項目150点と高価である。また以前のRAST法より抗原の精製などにより精度が高くなっているため、皮膚テストに代わり抗原診断の主流となっている。問診などにより疑われる抗原を数種類行うべきである。

#### 4) 鼻抗原誘発テスト

鼻粘膜でのアレルギー反応を実際にみる検査である。抗原を直接使用する部分は皮膚テストと似ているが、アレルギーの症状が出現する鼻粘膜での反応をみることでアレルギー性鼻炎における診断的価値は高い(図3)。陽性度は市販されている抗原ディスクのハウスダストで約60%、ブタクサ約40%である。花粉症の場合、季節中では非季節時と比較し陽性率が増加する。日本では奥田が鼻抗原誘発テストをペーパーディスク法で標準化した。これは耳鼻咽喉科医でなければ施行できないが、一定量を鼻粘膜に吸収させる方法として、海外での抗原誘発の液体、粉末での問題点を改良したものである。

#### b. 実際の診断

診断基準としては鼻アレルギー診療ガイドラインにあるように現在では鼻汁中好酸球、皮膚反応テスト(または血清特異的IgE)、鼻誘発テストのいずれか2項目以上陽性であることがアレルギー性鼻炎の確定診断に必要である。しか

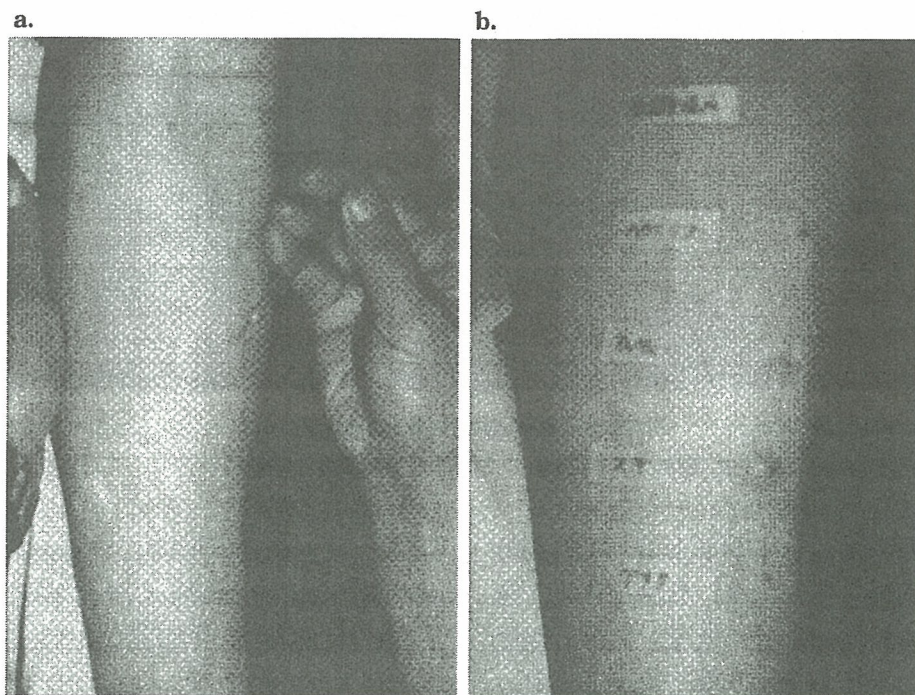


図2 皮内テスト

- a: 実際の手技,  
b: 15分間の反応後。上から生理食塩水, ハウスダスト,  
アルラルナリア, スギ, ブタクサ。

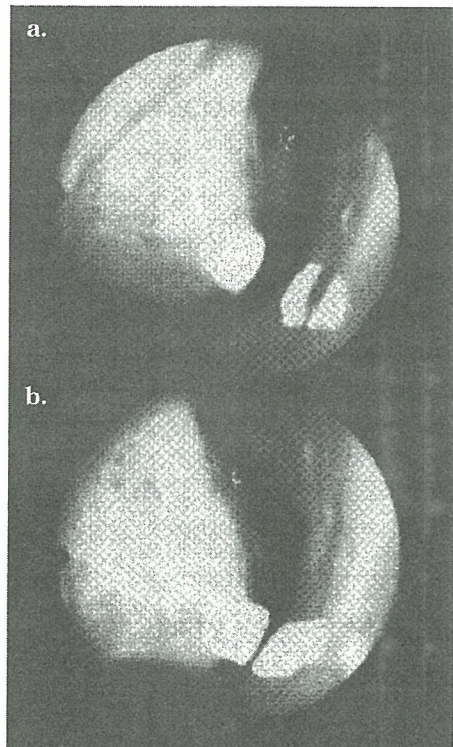


図3 鼻抗原誘発テスト(右鼻腔)

- a: 鼻粘膜抗原誘発直後の右鼻粘膜,  
b: 誘発5分後の右鼻粘膜。

し、花粉症は鼻のみのアレルギーではないので問診を中心に目や皮膚の症状を総合的に判断し診断する。鼻の症状からの鑑別診断には感染性鼻炎(風邪)、血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎、肥厚性鼻炎(特に血管収縮薬などによる薬剤性鼻炎)、アスピリン過敏症などを考えることが重要である。

数年続く花粉飛散季節中の花粉症様の症状と血清特異的IgEの陽性、季節中の鼻汁好酸球陽性を確認できれば、花粉症の確定診断は可能である。一度に検査を行う必要はなく、季節前は問診と血清特異的IgE検査を、季節中は鼻汁好酸球検査など分けて施行すると診療時間的にも患者への説明も適切に行える。

### 3. 管理・治療方針

治療はできるだけ花粉症患者の訴えを聞き、症状に見合った治療方法を選択する。花粉症治療の基本は患者指導にもある。十分なインフォームドコンセントを行い、どのような治療法でもできるかぎり持続させ、それでも症状がつら

いようであれば再受診し、更に患者と one step 上の治療法を選択して行く(表 1: 今野ら, 未発表). 勝手に薬剤の服用を止めたり, 飲む錠数を増やしたりすることにより QOL は悪化する. 現在調査されている花粉症患者の QOL は想像しているより決して良くない<sup>3)</sup>. これは花粉症の時期に患者が多くなり, 十分なインフォームドコンセントの下に治療が行えていないことも原因の一つと考える. 以下にそれぞれの治療法を述べる.

#### a. 生活指導

スギ花粉症では花粉の回避(①花粉情報に気をつける, ②飛散の多い日は外出を控える. 窓, 戸を閉めておく, ③マスク, 眼鏡を使う, ④外出から帰宅したら洗眼, うがいをし, 鼻をかむ)に気をつけるよう指示する. スギ花粉以外には花粉情報などは少ないが草本花粉の場合には年度ごとの変動が少なく, 症状発症の場所が局所的であることに注意する.

#### b. 抗原特異的免疫療法

花粉症を含む鼻アレルギーを治療と呼べる状態にするにはこの治療方法しかないと考えられる. 減感作療法は体内への抗原の注入により, 局所あるいは全身の免疫性を高めて, 抗体産生を亢進させ局所での抗原反応性を低下させようとするものである. 広く用いられている皮下投与法ではスギ花粉症に対し約 80% の有効率を示している<sup>4)</sup>.

#### c. 薬物療法

花粉症の治療も通年性アレルギー性鼻炎の治療と同様に病型や重症度別の薬物治療が必要である. 以下にその病型と薬剤の使用方法を述べる.

##### 1) くしゃみ・鼻汁型

鼻粘膜中のメディエーターとしてヒスタミン優位の病態である. このためその治療は抗ヒスタミン薬かケミカルメディエーター遊離抑制薬を主体とする. 重症の場合は経口薬ではなかなか鼻汁をコントロールできないことがある. 鼻汁増加のメカニズムから考えて局所抗コリン薬の使用は理にかなっている.

表 1 南東北病院耳鼻咽喉科今野昭義先生作成の花粉症の治療法の選択

| 重症度                 | 初期療法                                                                           | 軽 症                                                                                 | 中 等 症                                         |                                                        | 重 症・最 重 症                                                                                                                               |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 病 型                 |                                                                                |                                                                                     | くしゃみ・鼻漏型                                      | 鼻閉型                                                    | くしゃみ・鼻漏型                                                                                                                                |
| 治 療                 |                                                                                |                                                                                     | 第 2 世代 H <sub>1</sub> 拮抗薬<br>+ 鼻噴霧用ステロイド薬     | LTs 拮抗薬または<br>TXA <sub>2</sub> 拮抗薬<br>+ 鼻噴霧用<br>ステロイド薬 | 第 2 世代 H <sub>1</sub> 拮抗薬<br>+ 鼻噴霧用<br>ステロイド薬<br>+ 点眼用 H <sub>1</sub> 拮抗薬,<br>遊離抑制薬または<br>ステロイド薬                                        |
|                     | ① 遊離抑制薬<br>② 第 2 世代 H <sub>1</sub> 拮抗薬<br>③ LTs 拮抗薬または<br>TXA <sub>2</sub> 拮抗薬 | ① 第 2 世代 H <sub>1</sub> 拮抗薬<br>② 鼻噴霧用ステロイド薬<br>③ 点眼用 H <sub>1</sub> 拮抗薬または<br>遊離抑制薬 | 第 2 世代 H <sub>1</sub> 拮抗薬<br>+ 鼻噴霧用<br>ステロイド薬 | LTs 拮抗薬または<br>TXA <sub>2</sub> 拮抗薬<br>+ 鼻噴霧用<br>ステロイド薬 | 点鼻用血管収縮薬<br>+ 鼻噴霧用ステロイド薬<br>+ (H <sub>1</sub> 拮抗薬)<br>+ LTs 拮抗薬または TXA <sub>2</sub> 拮抗薬<br>+ 点眼用 H <sub>1</sub> 拮抗薬, 遊離抑制薬<br>またはステロイド薬 |
|                     | ①②③のいずれか 1 つ                                                                   | ①③で治療を開始し,<br>必要に応じて②を追加                                                            |                                               |                                                        | 鼻閉が特に強い症例ではプレドニン<br>内服 4-7 日間で治療開始することもある                                                                                               |
| 鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術 |                                                                                |                                                                                     |                                               |                                                        |                                                                                                                                         |
| 特異的免疫療法             |                                                                                |                                                                                     |                                               |                                                        |                                                                                                                                         |
| 抗原除去・回避             |                                                                                |                                                                                     |                                               |                                                        |                                                                                                                                         |

**a) 軽 症**

第2世代抗ヒスタミン薬の頓用を行う。

**b) 中 等 症**

第2世代抗ヒスタミン薬あるいはケミカルメディエーター遊離抑制薬を中心とする。

**c) 重 症**

第2世代抗ヒスタミン薬あるいはケミカルメディエーター遊離抑制薬に加え、局所用薬(抗コリン薬あるいはステロイド薬)を用いる。

**2) 鼻 閉 型**

鼻閉を生じる鼻粘膜は血管拡張を起こしているか、あるいは血管透過性が亢進している。血管拡張が優位な場合、鼻粘膜は発赤し、血管透過性亢進が優位な場合、鼻粘膜は浮腫となり、蒼白腫脹する。これらの病態は鼻粘膜中ではヒスタミンよりもロイコトリエンやトロンボキサン $A_2$ の関与の方が高いとされている。実際に鼻閉の症状に対し、抗ヒスタミン薬があまり効果を示さないことは临床上よく経験される。

**a) 軽 症**

無治療か局所血管収縮薬の頓用(回数は制限)などを行う。

**b) 中 等 症**

ケミカルメディエーター遊離抑制薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン $A_2$ 受容体拮抗薬(あるいは第2世代抗ヒスタミン薬)、局所ステロイド薬のどれかを選択する。あるいは経口薬と局所ステロイド薬を併用する。

**c) 重 症**

ケミカルメディエーター遊離抑制薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン $A_2$ 受容体拮抗薬(あるいは第2世代抗ヒスタミン薬)のどれかに加え局所ステロイド薬を併用する。更に局所血管収縮薬の頓用を行う。またこれで効果がない場合は手術的治療法(各種粘膜凝固法あるいは下鼻甲介粘膜切除術)を選択する。

**3) 充 全 型**

鼻粘膜では肥満細胞や好酸球からあらゆるメディエーターが放出され、鼻粘膜に対して著しい炎症状態を惹起していると考えられる。それぞれが病態に密接にかかわっているため、くしゃみ、鼻汁、鼻閉のアレルギーの3大症状が出

現する。最も重い症状を重点的に治療すべく、問診でターゲットとする症状を見つけるべきである。アレルギー反応のより中枢を抑制するといわれるTh2サイトカイン阻害薬などを使用することもある。

**a) 軽 症**

第2世代抗ヒスタミン薬あるいはケミカルメディエーター遊離抑制薬を中心とする。

**b) 中 等 症**

第2世代抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン $A_2$ 受容体拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬、局所ステロイド薬のどれかを主要な症状に応じて選択し、経口薬の場合、必要であれば局所用薬との併用を行う。

**c) 重 症**

第2世代抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン $A_2$ 受容体拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬を主要な症状に応じて選択し、局所ステロイド薬との併用を行うが、後者4者の場合、第1世代抗ヒスタミン薬(マレイン酸クロルフェニラミン、メキタジンなど)を併用させると効果的である。局所血管収縮薬の頓用はやむを得ない。

重症な花粉症の場合は花粉飛散の最盛期(東京では3月第2週目、4月第1週目)に経口ステロイド薬を1-2週間を目安として使用し、症状を緩和させる。全身的なステロイドの使用に関してはまだまだ議論の多いところであるが、それが必要な重症の患者がいることも確かである。鼻アレルギーに対する研鑽を積んだ医師がその治療が適応となる患者に対し、十分なインフォームド Consentの下に行わなければならない。

花粉症では患者の病型を問わず、花粉飛散開始(予測された)2週間前より経口薬(第2世代抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬)の投与を行うと季節初期の症状がよく抑えられることが二重盲検による試験で確認されている<sup>4)</sup>。この事実により抗アレルギー薬の花粉症に対する初期治療(季節前投与法、予防投与法)が確立された。本州ではスギの花粉飛散予想

がおおよそ正確で、いつから飛び始めるのか予想しやすい特徴をもっていることもこの治療法を生んだ要因の一つと考えられる。花粉飛散初期、中期までは初期治療を行った症例が行わなかった症例より重症度スコアが少ない。しかし、多くの薬剤では花粉飛散後期では初期治療を行った症例も行わなかった症例も重症度スコアに差がなくなっていた。近年開発された新しい Th2 サイトカイン阻害薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン<sub>A2</sub>受容体拮抗薬については、花粉症の初期治療のエビデンス(二重盲

検比較試験)は現在まで報告がない。

---

#### 4. 経過・予後

---

花粉症の自然治癒はごくわずかであることが報告されている。治癒の可能性があるのは抗原特異的免疫(減感作)療法のみであり、他の対症療法では毎年治療が必要となる。またこの症状は飛散花粉の量により増減する。花粉飛散予想は確実ではないため、毎年治療予定を立て実行すると症状の増悪は少ない。

---

#### ■ 文 献

---

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—，2002 年版(改訂第 4 版)，ライフ・サイエンス，2004。
- 2) Bousquet J, et al: Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA workshop report. J Allergy Clin Immunol 108(5): S147-S334, 2001.
- 3) 今野昭義ほか：花粉症患者は治療に何を望んでいるか—花粉症治療後の患者満足度に関するアンケート調査結果の解析—。新薬と臨床 38(2): 139-146, 2000。
- 4) 大久保公裕ほか：スギ花粉症の免疫療法。Prog Med 17(11): 3094-3100, 1997。

### 3 T細胞から

千葉大学大学院医学研究院  
耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教室

ほりぐち しげとし  
堀口 茂俊



堀口 茂俊  
1998年国立国際医療センター耳鼻咽喉科 厚生労働技官, 2001年 山梨大学 医学部 耳鼻咽喉科 助手, 2003年 千葉大学医学部耳鼻咽喉科 助手。

Key words : Th1 ・ Th2, Allergic rhinitis

#### Abstract

鼻アレルギーの高い罹病率は大きな問題となっている。鼻アレルギーの感作成立の根底にはアレルゲンを認識するTh1/Th2のDysregulationがあるとされるが、実際の鼻アレルギーにおける細胞レベルの抗原特異的Th1/Th2の分布や、一旦成立したアレルゲン特異的Th2メモリー細胞がどの様に維持されていくのかはよく分かっていない。我々の取り組みではスギアレルギー患者においてスギ抗原ペプチド特異的Thバランスは大きくTh2に傾いていること、各種メモリーのクローンサイズは年間で自然変動し、一定ではないことが示された。免疫介入によるクローンシフトの可能性を示唆した。

#### はじめに

マウスヘルパーT細胞(Th細胞)は産生するサイトカインパターンによって $\gamma$ インターフェロン(IFN- $\gamma$ )やインターロイキン2(IL-

2)を産生するTh1とIL-4, IL-13あるいはIL-5を産生するTh2の2種類に分類され、さらにそれらTh細胞が産生するサイトカインが互いに競合し、その場のもう一方のTh細胞集団を効果的に排除することがMosmannらによって報告されて以来、Th1/Th2バランス理論は様々な疾患の病態の解明に大きな寄与をしてきた<sup>1)</sup>。もちろん、ヒトではTh1/Th2が明確に分かれるわけではないし、当初Th2サイトカインに分類されていたIL-10なども近年ではTh2サイトカインの範疇には入れない等、若干の変遷はあるが、おおむねこのパラダイムに従うことがわかっている。そのなかで鼻アレルギーはTh2サイトカイン優位な炎症とされ、その根底にはTh1/Th2細胞のDysregulationが存在すると考えられている。このTh1/Th2バランスの偏位によって鼻アレルギーを初めとするアレルギー疾患の病態形成の基本骨格について明快な説明がなされるようになった。典型的アトピー性アレルギーである鼻アレルギーにおいてこのT細胞の役割のどこまでが明らかとなってきたかを解説したい。

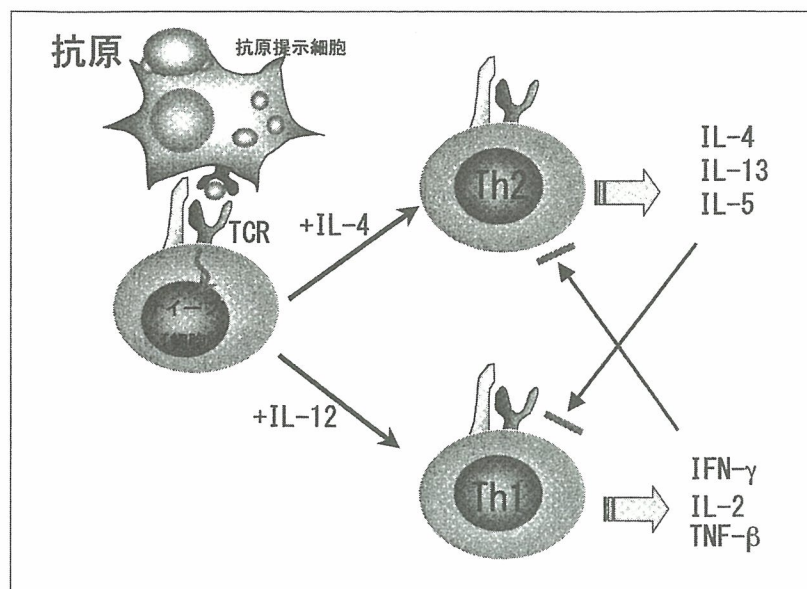


図1 Th1/Th2細胞の分化と免疫応答

- マウスヘルパーT細胞が産生するサイトカインによって2種類に分類される。
- 互いのサイトカインは競合し、その場のもう一方のTh集団を効果的に排除する。Mosmann 1986

### 1. Th2偏位説と鼻アレルギー

多くの健常人からもアレルゲン特異的IgGが検出されることから、健常人であっても、アレルゲンに対してなんらかの免疫的認識が行われている。さらに、典型的I型アレルギーとされる鼻アレルギーにおいて、その病態成立には抗原特異的IgEへのクラススイッチが必要であるが、そのクラススイッチには抗原特異的Th2細胞の出現とIL-4やIL-13などのTh2サイトカインが必須と考えられている。それ故鼻アレルギーはシーソーのバランスの如く考えられている。鼻アレルギーにおいては、炎症の契機となる刺激、例えばアレルゲン、アジュバンド、環境などにたいしてTh1応答に傾けば健常人、Th2応答に傾けば鼻アレルギーとされる(図2)。

鼻アレルギーの臨床において、Th1あるいはTh2サイトカインの測定の報告は数多い。

末梢血単核球を抗原刺激培養した上清のサイトカイン測定では鼻アレルギーの患者からはTh2サイトカインが検出され、健常人からはTh1サイトカインのみが検出されている。しかしながら、こういった比較的長時間の培養の系ではしばしば患者の方がTh1サイトカインであるIFN- $\gamma$ の産生が高いことが報告されている<sup>2, 3)</sup>。さらに、ヒトThは長期培養するとIL-4とIFN- $\gamma$ の両方を産生するダブルインデューサーのポピュレーションが増えてくることもわかってきている。

鼻アレルギーの炎症の場である鼻粘膜からの免疫染色では、通年性鼻アレルギーでT細胞が増加するという報告がある一方で<sup>4, 5)</sup>、季節性鼻アレルギーにおいては、飛散ピーク時にT細胞の優位な増加が見られないとする報告もある<sup>6, 7)</sup>。さらに細胞内のサイトカインの染色では、通年性鼻アレルギー患者鼻粘膜のIL-4陽性細胞数が増加するという報告がある<sup>8, 9)</sup>。もちろん、このような違いは症状の程度や組織採取の時期のバリエーションによっても起こり得るし、細胞内のタンパクとしてのサイトカインを免疫染色する方法は、例えば長時間サイトカインを細胞内に蓄える顆粒球系の細胞には有効であるが、T細胞のようなサイトカインを蓄える機能に乏しい細胞には有効でないとする意見も無視できない。

さらに鼻粘膜局所でのサイトカインmRNAの検出も盛んに試みられている。in situ hybridizationによるサイトカインmRNA陽性

細胞の検出では、通年性鼻アレルギーと季節性鼻アレルギーでは異なる報告が多く、細部では一致しない。(表1)

IL-4 mRNAについて、通年性鼻アレルギーでは健常人と有意差が認められず、季節性鼻アレルギー患者での経時的比較では、花粉曝露シーズンでのIL-4mRNA陽性細胞の増加が認められるという、おおむねTh2タイプのサイトカインmRNA陽性細胞は鼻アレルギーで増加すると考えられる結果であった。一方で、IFN- $\gamma$ mRNA陽性細胞は通年性鼻アレルギー患者で有意差なく、季節性鼻アレルギー患者においては飛散シーズンで増加を示すという報告もあり、鼻アレルギーにおいてTh1サイトカインの役割は確立していない。

これまでの報告をまとめてみると、鼻粘膜中の炎症のプレイヤーたる細胞からの総和としてのTh2サイトカインは増加し、鼻アレルギーはTh2サイトカイン優位な炎症であると言える。もちろん、Th2サイトカインの産生はTh細胞から限定されるわけではない。鼻粘膜局所にあつてTh1サイトカインを産生しうる細胞としてはCD8T細胞、NK細胞、B細胞、好酸球、肥満細胞などがあり、どの炎症相に

どの程度関与しているのかはわかっていない。さらに、各サイトカインはそれぞれ複数の作用を持つ一方、作用の細胞特異性が少なく、異なるサイトカインでもレセプターを共有していたりして、解釈は複雑を極める。

鼻アレルギーをめぐる細胞レベルでのTh1・Th2不均衡説への反論の代表は、アレルギーIgGが容易に検出される健常人であっても、アレルギーに対するTh1記憶応答である遅延型過敏反応が見られないし、アレルギー患者のアレルギー特異的サイトカイン産生はIFN $\gamma$ を伴い、しばしば健常人より高いことが知られている。さらに、免疫療法の奏効例でも、Th1 $\longleftrightarrow$ Th2の可逆性の証明も十分とはいえず、Th1サイトカイン優位な炎症像がそのままTh1/Th2細胞のDysregulationと直

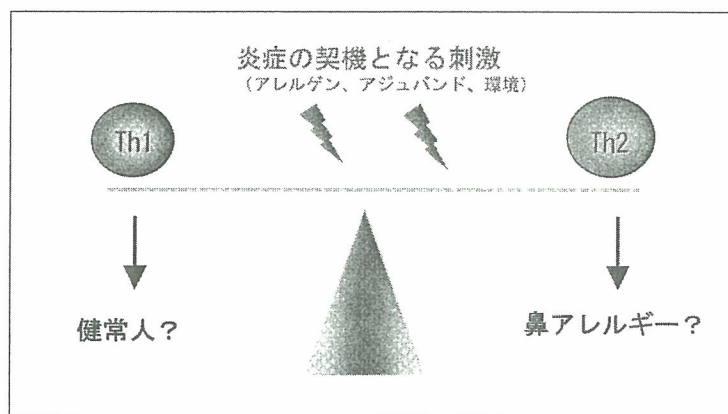


図2 鼻アレルギーの成因？

表 鼻粘膜組織からのサイトカインmRNA陽性細胞の検出

|      |                                           |                                         |
|------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 方 法： | in situ hybridization法でサイトカインmRNA発現細胞数を比較 |                                         |
| 結 果： | (通年性) IL-4mRNA細胞数は健常人と差なし。                | Varga EM. Allergy 1999                  |
|      | (プロボケ) IL-4mRNA細胞数は増える。                   | Ying S. Immunology 1994                 |
|      | (季節性) IL-4mRNA細胞数は季節で増加。                  | Masuyama K. J allergy Clin Immunol 1998 |
|      | (通年性) IL-5mRNA細胞数が増える。                    | Varga EM Allergy 1999                   |
|      | (プロボケ) IL-5mRNA細胞数が増える。                   | Durham SR J Immunol 1992                |
|      | (季節性) IL-5mRNA細胞数は季節で増加。                  | Masuyama K J allergy Clin Immunol 1998  |
|      | (通年性) IFN $\gamma$ mRNA細胞数が健常人と差なし        | Varga EM Allergy 1999                   |
|      | (季節性) IFN $\gamma$ mRNA細胞数は季節で増加。         | Durham SR J allergy Clin Immunol 1996   |

接は結びついているとはいえない。さらに、近年では、免疫応答を調節する調節性T細胞も複数種の候補が考えられており、さらに、抗原提示の場でのリポ多糖類や細菌由来成分などが、新たなアレルギー炎症成立のための修飾因子として注目されている。私たちはこれら新しい視点から鼻アレルギーの病態形成因子としてのT細胞の検証を行っている。

近年、ケモカインレセプターの研究がすすみ、これを用いてTh1あるいはTh1が表面マーカーから弁別できる可能性が出てきた(図3)。そこで、鼻アレルギー患者、あるいは肥厚性鼻炎患者から手術時に得られた鼻粘膜浸潤リンパ球と同時に得られた末梢血リンパ球をCD4抗原とともにケモカインレセプター抗原、あるいは細胞内サイトカインを指標に蛍光標識抗体で染色し、フローサイトメトリーで解析をおこなった。鼻粘膜浸潤リンパ球からの検討ではTh1細胞は鼻アレルギー患者と非アレルギー鼻炎患者に優位な差は認められない一方で、Th2細胞は有意にその割合が増えていた。(図4)。しかし、鼻アレルギー患者であっても鼻粘膜Thで優勢をしめるのはTh1であった。また、末梢血からの検討では鼻アレルギー患者とコントロールでTh1あるいはTh2頻度に有意差は認められなかった。(図5)<sup>10)</sup>

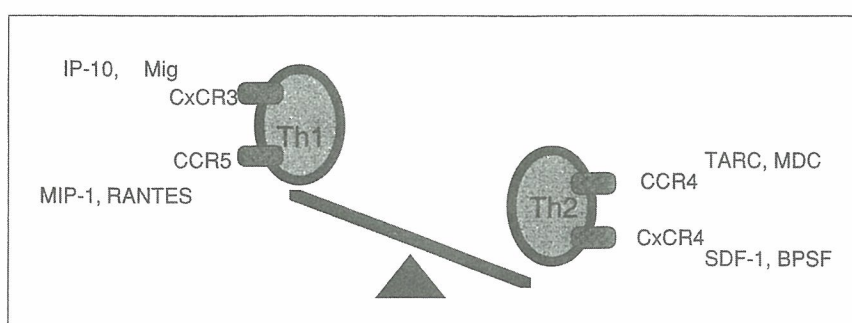


図3 鼻アレルギーのTh1/Th2細胞の検出

このように鼻アレルギーをめぐるT細胞の動態は、Th2偏位説のように単純明快な分布はしていない。しかし、鼻粘膜のように沢山の外来抗原と対峙している部位では、アレルゲンを認識する特異的T細胞の頻度はかならずしも高くはないことが予想され、抗原特異性を考慮にいれた検討が必要と考えられた。

## 2. アレルゲン特異的T細胞の検討

アレルゲン特異的メモリーT細胞の数量的分布の検討は容易ではない。他の細胞の産生するTh1/Th2サイトカインが結果に影響する可能性や、長時間のT細胞培養の系では生体内の動態を正確に反映しているとは言えないからである。私たちは日本人のHLAクラスIIのバリエーションを考慮したアレルゲン主要抗原のクラス2エピトープを数種つなげたハイブリッドペプチドを用いて、アレルゲン特異的Th細胞をElispot法で測定可能であることを検証した。この方法によりスギ花粉症患者の末梢血リンパ球を調査したところ、末梢血中のアレルゲン特異的T細胞はそのほとんどがTh2であることが判明した。しかし、スギ抗原由来ペプチドに対するTh2メモリークローンのサイズは1万個のCD4あたりでも、せいぜい数十個とその絶対的サイズはかなり

小さかった。そして、Th2クローンサイズはTh1クローンサイズより相対的に遙かに大きいことが判明した。スギ花粉症患者のスギペプチド特異的メモリークローンサイズの変動を非特異的な総Th1あるいはTh2やスギ特異的IgEを対比さ

せ年間変動をみると、非特異的な総Th1あるいはTh2サイズには、花粉飛散は殆ど影響を及ぼさなかった。このことはアレルゲン特異的メモリーのクローンサイズの小ささからいっても当然の結果であると考えられた。その一方で、特異的なメモリークローンサイズは花粉飛散に鋭敏に反応し増大した。(図6)(投稿中データ)

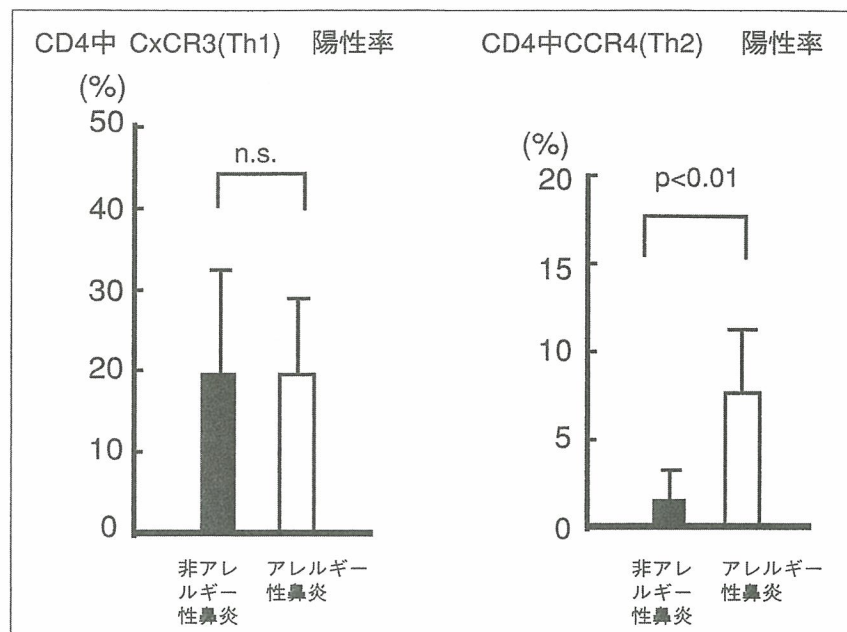


図4 鼻粘膜のTh1/Th2細胞の検出

おわりに

以上示したように鼻アレルギーをめぐるTh1/Th2応答は必ずしも単純でない。近年、Th1/Th2バランスについて、それを取りまく様々な環境、特に、衛生仮説に代表されるような様々な微生物由来の刺激がその後のTh1/Th2応答に影響を及ぼすことが注目されている。しかし、単に微生物刺激がTh1への偏向を生ずるといった考え方でなく、TOLL受容体を介した抗原非

特異的な免疫応答が、抗原特異的な獲得免疫にいかに関与するのか、あるいは調節性T細胞や傍観者細胞と考えられるNKT細胞、好酸球、肥満細胞といった細胞の関与がどうか注目されている。

さらに、実際私たちが臨床で遭遇する鼻アレルギー患者は、このアレルゲン特異的Th2細胞の誘導がなされた後の状態で、すでにメ

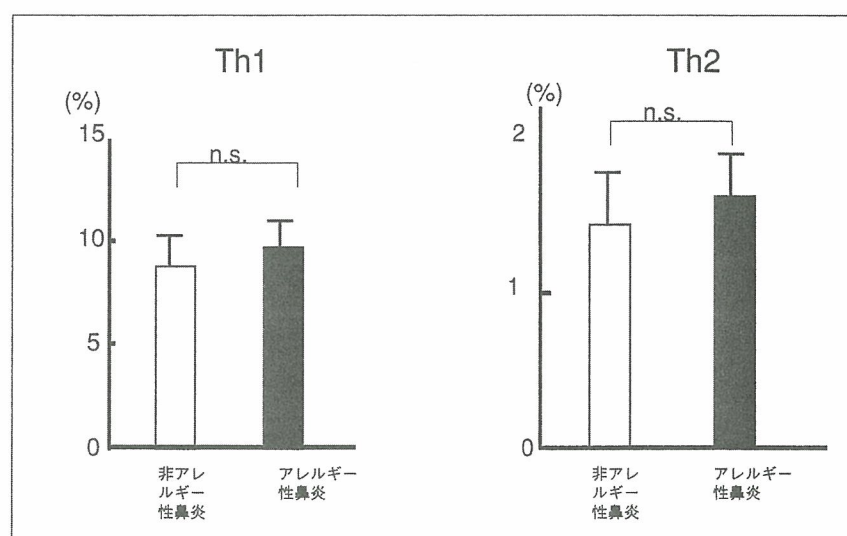


図5 末梢血リンパ球のTh1/Th2細胞の検出

モリーとして維持されている状態にあるといえる。メモリーは一旦成立されると、免疫原罪と呼ばれる機構を介してナイーブT細胞があらたにメモリーとなるのを阻害するため、あらたにナイーブから分化誘導は行われず、専らメモリーからエフェクターが動員されると考えられている。したがって、患者の根治治療を展望する際にはTh2感作成立機構の解