

図1 アンケート結果のみから推測したスギ花粉症有症率(鼻症状のみの場合と鼻症状と眼症状をともに必須とした場合の比較)

児童の保護者へのアンケート調査で2月から4月のくしゃみ, 鼻みず, 鼻づまり, あるいは眼のかゆみ, 充血などが児童にみられるかという問いに対する回答を示す。鼻の症状のみを考慮すると有症率は非常に高い割合になってしまう。

診察や鼻汁細胞診, 問診を加えることで診断の精度は向上するが, 実際の検診・調査では困難であり, 通常はアンケート, あるいは問診と血清中特異IgE抗体から判断することになる。

一方, 乳幼児では鼻症状に対する親の関心のあり方も大きく調査結果に影響する。喘息やアトピー性皮膚炎の症状には敏感でも, 鼻みずや鼻閉に対する関心は低いことが多く, 医師にとっても

症状の把握が困難なことが多い。また, 小児は一般に鼻内所見と訴えとの間に乖離がみられる。診断の精度を高めるためには, 鼻内所見や鼻汁細胞診, 詳細な問診が有用であり, とくに年少児では価値が高い。もちろん, 多数の患児を対象にした検診では難しいが, 患児を経時的にフォローする場合には, やはりこのような精度の高い診断が必要である。

逆に過敏に反応してしまう場合もある。とくに検診などで保護者にアレルギー性鼻炎の増加を指摘して調査の同意を求めるためか, 非常に高い児童の“有症率”がみられることがある(図1)。

### ● 小児の調査から

2005年のスギ・ヒノキ花粉飛散終了後の6月に, 山梨県の農村部の小学校においてアレルギー性鼻炎の検診を行った。小学生のアレルギー性鼻炎の実態を調べるのみでなく, 例年花粉飛散の多い地域(山梨県南部富河地区)と飛散が比較的少ない地域(山梨県北杜地区)のそれぞれ2つの小学校で花粉飛散数が異なる環境で成育した児童のアレルギー性鼻炎の発症の違いを明らかにすることを目的としたが, ちなみに2つの地域での花粉飛散はダーラム法で1998~2003年の平均で約6,700個/cm<sup>2</sup>/シーズンと2,200個/cm<sup>2</sup>/シーズンと, 3倍の違いがみられる。4校の総生徒数は485名で, このうちアンケート同意率は97%, 採血同意率は68%で, 採血不同意者のなかにはすでに検査を受

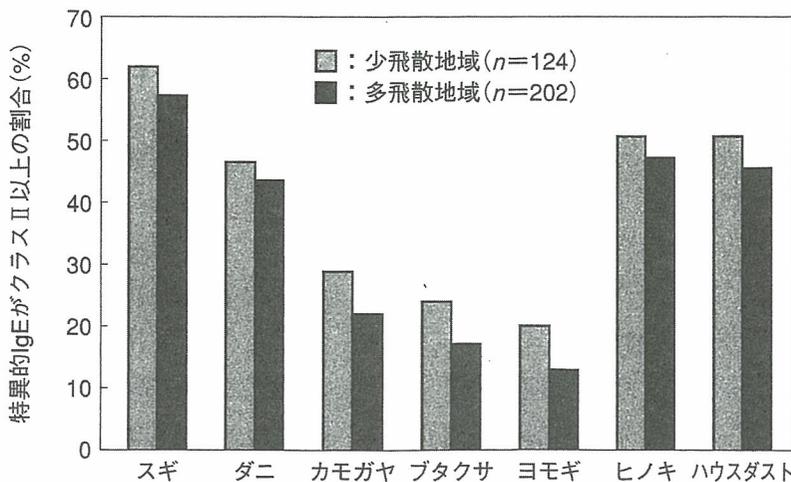


図2 2005年小学生の調査(投稿準備中)

花粉飛散数の異なる2地域での各種抗原感作率の比較。小学生の代表的アレルギーに対する感作率(CAP RAST2以上)を示す。

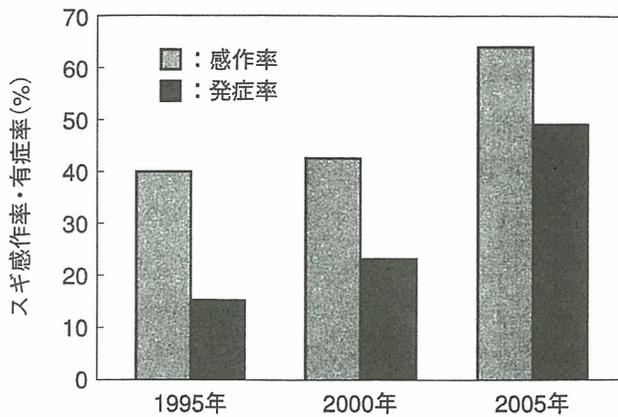


図3 中学生スギ感作率・有症率(千葉県安房郡丸山町)(投稿準備中)  
同一中学校での各種アレルギーに対する感作率の2005年と2000年, 1995年(いずれも6月)の比較。

け通院中の児童もおり, アンケート結果から採血同意者・不同意者で有症率に有意差は認めなかった。また, 2つの地域で男女数に差は認めなかった。

図2は代表的アレルギーに対する感作率を示すが, スギは約60%, ダニ50%と高く, そのほかヒノキ約50%, カモガヤ25%, ブタクサ20%, ヨモギ18%といった感作率がみられた。スギ花粉感作者のうちスギ花粉飛散時期に一致した鼻症状ならびに眼症状を訴える児童の割合, すなわち発症率は40%を超えていた。また, スギ花粉感作児童のうち重複感作はダニに60%, カモガヤに40%みられた。このように小学生のアレルギーに対する感作率・発症率は高く, たとえばスギに対しては感作率60%, 発症率40%と2001年の千葉県市川市, 君津市の小学生での調査結果<sup>5)</sup>(感作率37%, 発症率24%)と比較して高い数字となっている。また, 全IgE値も重複感作例では単独感作例に比較して高値を示している。ただ, 花粉飛散数の違いによる地域差は明らかではなかった。このことから, とくにスギ花粉の感作率の上昇が著しいが, 花粉飛散の増加だけではなく, 小学生の“体質”の変化も大きく影響していることが推察される。

一方, 図3は千葉県安房郡丸山町での同一中学校(1, 2年生)を対象にしたアンケート, ならびにスギ・ヒノキ花粉飛散終了後5~6月の血清中の特異IgE抗体の2005年と2000年, 1995年の比較を示す。スギをはじめ, いずれの代表的アレルギー

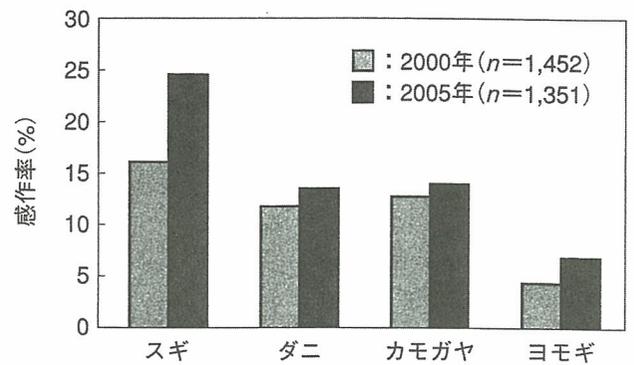


図4 感作率の変化(成人)(投稿準備中)  
同一町村の40歳以上の成人の各種アレルギーに対する感作率の2005年と2000年(いずれも6月)の比較

ンに対する感作率も2000年と比較して2005年では増加を示している。

小学生未満の年少児での正確なアレルギー感作率・発症率は不明である。河野らは, 小児喘息患者では80%と高率にアレルギー性鼻炎の合併が疑われること, 合併している児童の保護者のうち約20%が喘息よりさきにアレルギー性鼻炎が発症していたという印象をもっており, その場合のアレルギー性鼻炎の平均発症年齢は1.4歳と低いことを報告している<sup>6)</sup>。著者らが千葉大学小児科アレルギー外来通院中の小児を調査したところ, 喘息児31名(平均年齢5.7歳)では71%にアレルギー性鼻炎の合併を, また喘息のないアトピー性皮膚炎あるいは食物アレルギーの患児23名中39%にアレルギー性鼻炎を認めた。喘息児のみならず, 非喘息のアトピー疾患患児にも高い割合で, かつ低年齢からアレルギー性鼻炎の合併が認められる。

## ● 成人での調査から

当科では1995年以来毎年房総半島南端に位置する安房郡丸山町(全人口約5,700名)で住民のアレルギー性鼻炎の検診を行っている<sup>7)</sup>。検診はスギ・ヒノキ花粉飛散終了後の6月にアンケート調査, 問診, 血清中特異的IgE抗体検査により行われ, 毎年40歳代以降を中心に1,300~1,600名が参加する。図4は2000年と2005年の代表的アレルギーに対する感作率を比較したものであるが, スギは感作率の上昇がみられるが, 他はほぼ横ばい

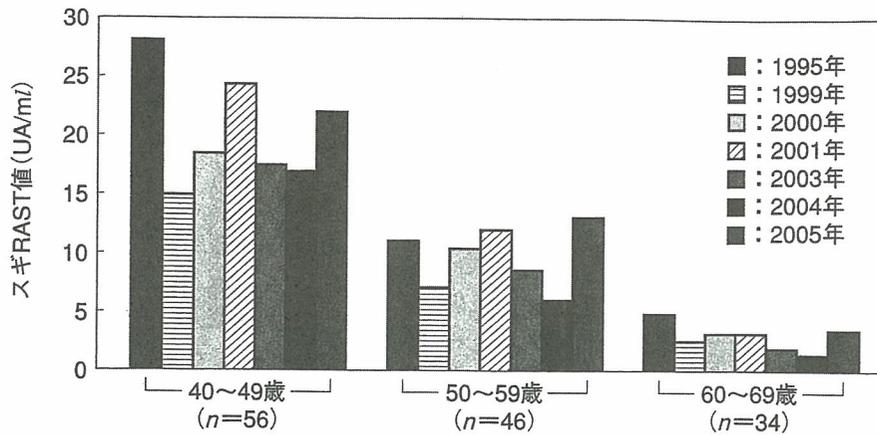


図 5 年齢階級別(同一被検者における)スギRAST値の変化(投稿準備中)

1995年にスギ花粉に対して感作を受けていた方(CAP RAST2以上)で、以後毎年抗体検査に参加した方(n=134)の2005年までの抗体価の経年的変動を示す。抗体価はその年の花粉飛散数にも影響を受けるが、10年経過しても減少は明らかではない。

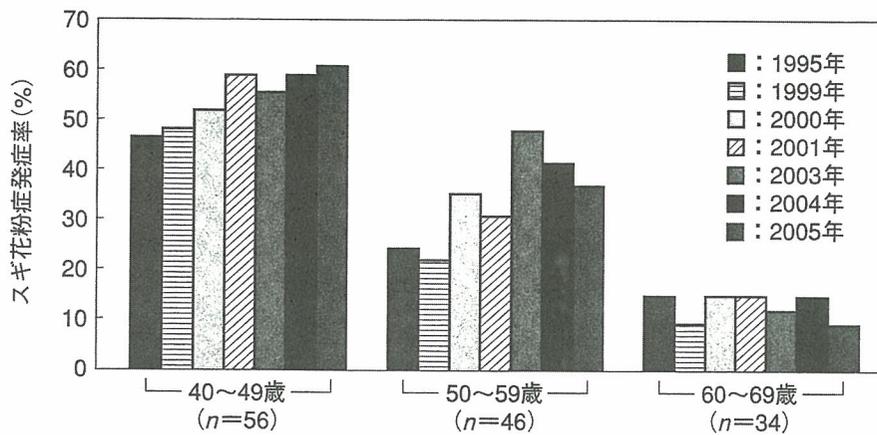


図 6 年齢階級別(同一被検者における)スギ花粉症発症率の変化(投稿準備中)

1995年にスギ花粉に感作陽性者(CAP RAST2以上)で、以後毎年健診に参加した方(n=134)の2005年までの発症率の経年的変動を示す。10年の経過でも発症率の低下は明らかではない。

である。スギ花粉に関して1995年の抗体陽性者の2005年までの抗体価の変動を毎年採血に参加された方で経年的にみると、図5のようにその年の飛散花粉数によって影響を受けるが、それぞれの年代でほぼ横ばいといってよい。一方、同様に1995年のスギ花粉感作者のうち発症率の変動を経年的にみると(図6)、こちらは40歳代、50歳代で上昇がみられる。ダニに対する感作者の抗体価、発症率を同様に1995年以降、経年的に追ってみると、40歳代以降で減少傾向がみられる。スギ花粉感作陽性者の重複感作率はダニでは30%と小児と比較して低く、一方、カモガヤやヨモギに

対してはそれぞれ50%、25%と小児と比較して差はみられない。

このように、中・高年においてもスギ花粉症の感作率には上昇がみられ、また発症率も増加している。しかし、ダニなどの他の抗原に対する感作率は横ばいである。農村地域のためカモガヤやヨモギの飛散が多い可能性もある。カモガヤ・ヨモギの感作率自体は小児と差がない。

### スギ花粉飛散数の影響

スギIgE抗体値はスギ花粉終了後にピークとなり、その後翌年の飛散開始直前まで漸減する。

2004年はスギ花粉飛散が非常に少なく、2005年は大量の飛散がみられたが、2004年、2005年といずれも丸山町の検診を受けられた方を対象に検討したところ、すでにスギ花粉の感作陽性者では40歳以降すべての年代で2005年には2004年と比較してIgE値の上昇がみられた。一方、スギ感作陰性者(CAP-RAST2未満)では大量飛散でも50歳代以降ではまったくみられないが、40歳代では増加がみられていた。

また、スギ花粉感作陽性者で2004年まで症状がなく、2005年のスギ花粉大量飛散時に症状が出てスギ花粉症と診断された方は101名中26名、逆にやはり感作陽性者で少量飛散の2004年にスギ花粉症の症状があったにもかかわらず、2005年には症状がみられなくなった方は115名中13名であった。小児のスギ花粉症の自然寛解はほとんどみられないが、以前の検討で今野らは小児ではスギ花粉飛散少量年でも多量年でもスギに感作されていない生徒に感作や発症がみられることを報告している<sup>8)</sup>。中・高年では大量のスギ花粉飛散によっても約11%で症状の消失がみられる一方、25%では逆に新たな発症もみられる。抗体陽性者の抗体価は花粉飛散増加によりさらに上昇するが、50歳代以降ではあらたな感作陽性者の出現はほとんどみられない。ただし、40歳代では小児同様、いぜん新たな感作陽性者が出現する。

対し、抗原回避の検討とともに、“体質改善”を目的とした予防法やワクチン開発などの根本的対応が望まれる。

## 文献

- 1) Bauchau, V. and Durham, S. R. : Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur. Respir. J.*, **24** : 758-764, 2004.
- 2) Annus, T. et al. : Modest increase in seasonal allergic rhinitis and eczema 8 years among Estonian school children. *Pediatr. Allergy Immunol.*, **16** : 315-320, 1995.
- 3) ISAAC : Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema : ISAAC. The International Study of Asthma and Allergic in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*, **35** : 1225-1232, 1995.
- 4) Lee, S.-L. et al. : Increasing prevalence of allergic rhinitis but not asthma among children in Hong Kong from 1995 to 2001. *Pediatr. Allergy Immunol.*, **15** : 72-78, 2004.
- 5) 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, **27** : 9, 2002.
- 6) 河野陽一 : 小児気管支喘息とアレルギー性鼻炎の関連に関する疫学的研究. 厚生労働省科学研究費補助「小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究」報告書. 2005.
- 7) Okawa, T. et al. : Analysis of natural history of Japanese cedar pollinosis. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **131** : 39-45, 2003.
- 8) 沼田 勉・他 : 疫学調査よりみたスギ花粉症の自然史. *アレルギー科*, **13** : 93-99, 2002.

## ● おわりに

このように、増加しているアレルギー性鼻炎に

\* \* \*

# スギ花粉症の現状

岡本美孝<sup>1)</sup>\* 國井直樹<sup>1)</sup> 大川 徹<sup>1)</sup> 米倉修二<sup>1)</sup> 小澤 仁<sup>2)</sup>

1) 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学 \*教授 2) 小澤耳鼻咽喉科クリニック

## SUMMARY

- ・スギ花粉に対する感作率，発症率の上昇は小児から中・高年者まで広い年齢層で見られる。
- ・従来若い成人での発症が中心で小児では少ないとされていたが，2005年の首都圏の調査では，小学生でも感作率は60%，発症率は40%を越えていた。
- ・いったん，スギ花粉に対し陽性となったIgE抗体は中・高年者になっても容易に減少せず，発症率はむしろ増加する。
- ・小児での高い感作率から，今後ますますスギ花粉症患者が増加することが危惧される。

## はじめに

アレルギー性鼻炎は，ダニを主な抗原とする通年性アレルギー性鼻炎と，花粉を主な原因とする季節性アレルギー性鼻炎（あるいは花粉症）に大別される。近年，アレルギー性鼻炎の増加が指摘されているが，とくに花粉症で顕著である。図1は，1998年に馬場らが全国の耳鼻咽喉科医に依頼しその家族を調査したものであるが，花粉症は20～40歳代をピークとして高い有病率が示されている。とくにわが国ではスギやヒノキといった樹木花粉による花粉症が多数を占めていることが特徴である。ブタクサ，カモガヤといった草本花粉と異なり花粉の飛散距離が格段に長く，また飛散期間も長い。ただ，花粉症に対して一般の住民を対象とした疫学調査は不足しており，加えて最近では調査そのものの実施が以前に比べて難しくなっている。2005年にわれわれが行った疫学調査を中

心に花粉症の現状について概説し花粉症患者の治療の参考に役立たせていただければ幸いである。

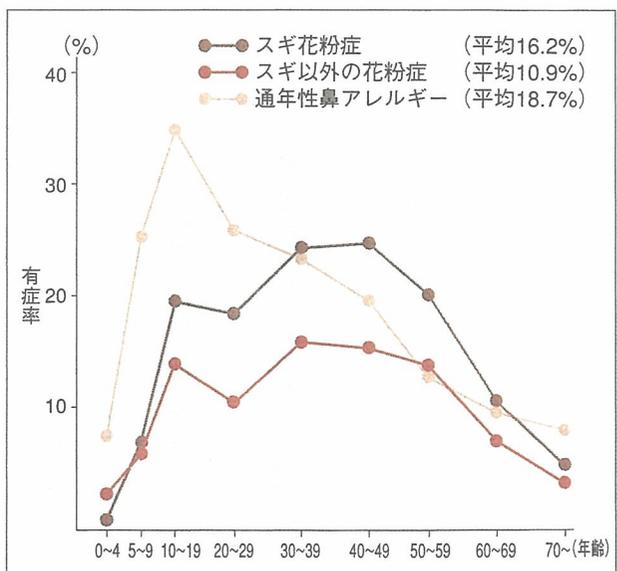


図1 年齢層別鼻アレルギー有病率 (1998年調査)  
年齢層別鼻アレルギー有病率の1998年の調査から (文献1) より)

I

## 小児での検討から

従来、花粉症は若い成人、かつ女性に発症が多いとされ、小児での発症は比較的少ないとされていた。しかし、最近は花粉症患者の増加だけでなく、小児での発症の増加も問題となっている。2005年のスギ・ヒノキ花粉飛散終了後の6月に山梨県の農村部の小学校においてアレルギー性鼻炎の検診を行った。小学生のアレルギー性鼻炎の実態を調べるのみでなく、例年花粉飛散の多い地域（山梨県南部富河地区）と飛散が比較的少ない地域（山梨県北杜地区）のそれぞれ2つの小学校で花粉飛散数が異なる環境で成育した児童のアレルギー性鼻炎の発症の違いを明らかにすることを目的とした。ちなみに2つの地域での花粉飛散は、ダーラム法で1998～2003年の平均で6,700個/cm<sup>2</sup>/シーズンと2,200個/cm<sup>2</sup>/シーズンと3倍の違いが見られる。4校の総生徒数は485名でこのうちアンケート同意率は97%、採血同意率は68%で採血不同意者のなかにはすでに検査を受け通院中の児童

もおり、アンケート結果から採血同意者、不同意者で有症率に有意差は認めなかったことから、採血の有無により大きなバイアスはかかっていないと考えられる。また、2つの地域で男女数に差は認めなかった。図2は、代表的アレルゲンに対する感作率を示すが、スギは約60%、ダニ50%と高く、そのほかヒノキに約50%、カモガヤに25%、ブタクサ20%、ヨモギ18%といった感作率がみられた。スギ花粉感作者のうちスギ花粉飛散時期に一致して鼻症状ならびに眼症状を訴える児童の割合、すなわち発症率は47%にみられた。また、スギ花粉感作児童のうち重複感作はダニに60%、カモガヤに40%みられた。また、全IgE値も重複感作例では、単独感作例に比較して高値を示している。このように小学生のアレルゲンに対する感作率、発症率は高く、スギに対しても1997年の千葉県市川市、君津市の小学生での調査結果<sup>2)</sup>（感作率37%、発症率24%）と比較して高い数字と

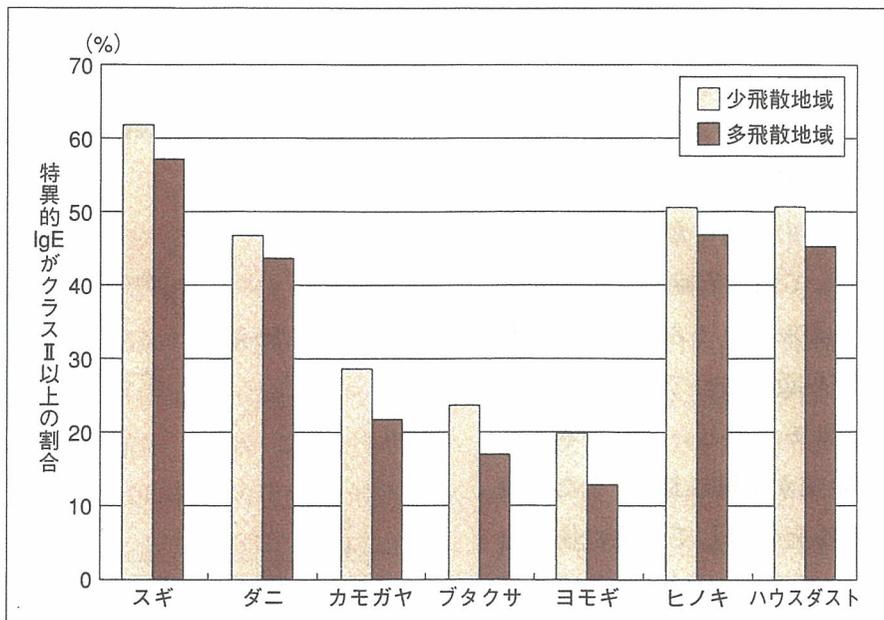


図2 花粉飛散数の異なる2地域での各種抗原感作率の比較  
山梨県農村部の小学生の代表的アレルゲンに対する感作率（CAP RAST 2以上）2005年の調査（投稿準備中）  
多飛散地域：N = 202 少飛散地域：N = 124

なっている。ただ、花粉飛散数の違いによる地域差は明らかではなかった。

一方、スギ花粉数が比較的多い千葉県安房郡丸山町での同一小学校（5年生）、中学校（1, 2年生）を対象にしてアンケートならびにスギ・ヒノキ花粉飛散終了後5～6月の血清中の特異IgE抗体の2005年と2000年の比較を示す。スギを始めいずれの代表的アレルギーに対する感作率は2000年と比較して2005年では増加を示している。2005年のスギ花粉に対する感作率は60%を超え<sup>4)</sup>、山梨県での調査結果と類似している。

他方、同時期に行われたスギ花粉飛散が著しく少ない秋田県大潟村（平均年1,000個/cm<sup>2</sup>以下と考えられる）の小中学生では、ダニに対する感作率は約50%と山梨県での結果と差はないが、スギ花粉に対しては27%と低く<sup>3)</sup>、この差には花粉飛散数の違いが大きく関与していると考えられる。もちろん、感作、発症には花粉数以外に種々のほかの要因、たとえば大気汚染、食事、母乳栄養、腸内細菌、感染症の罹患などの関与が指摘されている。関東、首都圏ではとくにスギ花粉の感作率の上昇が著しいが、花粉飛散の増加だけでなく、小学生の「体質」の変化も大きく影響していることが推察される。

小学生未満の年少児での正確なアレルギー感作率、発症率は不明である。河野らは2005年に3歳児検診時に保護者を対象に行ったアンケート調査からアレルギー性鼻炎の有症率が30%程度と高いことを報告<sup>5)</sup>しているが、アンケートのみでは実際よりかなりのfalse positiveの症例も含まれており、血清中抗原特異的IgE値の検討や鼻汁細胞診、鼻内診察もとくに小児でのアレルギー性鼻炎の正確な診断には不可欠である。ただ、河野らは別の調査で小児喘息患者を対象に検討を行っており、約80%と高率にアレルギー性鼻炎の合併が疑われること、合併している児童の保護者のうち約20%が喘息より先にアレルギー性鼻炎が発症していたと回答していること、その場合のアレルギー性鼻炎の平均発症年齢は1.4歳と低いことを報告している<sup>6)</sup>。われわれが千葉大学小児科アレルギー外来通院中の小児を調査したところ、喘息児31名（平均年齢5.7歳）では71%にアレルギー性鼻炎の合併を、また喘息のないアトピー性皮膚炎あるいは食物アレルギーの患児23名中39%にアレルギー性鼻炎を認めた。喘息児のみならず、非喘息のアトピー疾患患児にも高い割合で、かつ低年齢からアレルギー性鼻炎の合併が認められる。

## II

## 成人での検討から

図1にみられるように横断的に検討すると30歳代をピークとして加齢と共に花粉症の有症率は低下する。感作率が同じように加齢と共に低下することも、ほかの多くの報告で示されている。しかし、同じ集団を対象とした経年的ないわゆる縦断的調査はほとんど行われていない。当科では1995年以来毎年房総半島南端に位置する安房郡丸山町（全人口約5,700名）で住民の

アレルギー性鼻炎の検診を行ってきた<sup>7)</sup>。検診は、スギ・ヒノキ花粉飛散終了後の6月にアンケート調査、問診、血清中特異的IgE抗体検査により行われ、毎年40歳代以降を中心に1,300～1,600名が参加する。図4は2000年と2005年の代表的アレルギーに対する感作率を比較したものであるが、スギは感作率の上昇がみられるが、ほかはほぼ横ばいである。スギ花粉に関

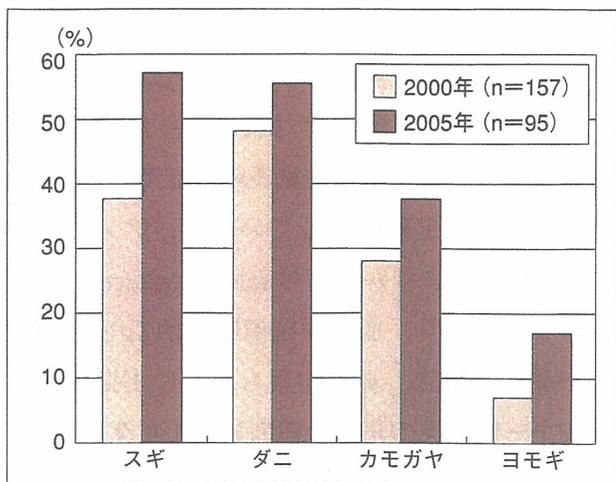


図3 感作率の変化 (小・中学生)  
千葉県農村部の同一小・中学校での各種アレルギーに対する感作率の2005年と2000年(いずれも6月)の比較(投稿準備中)

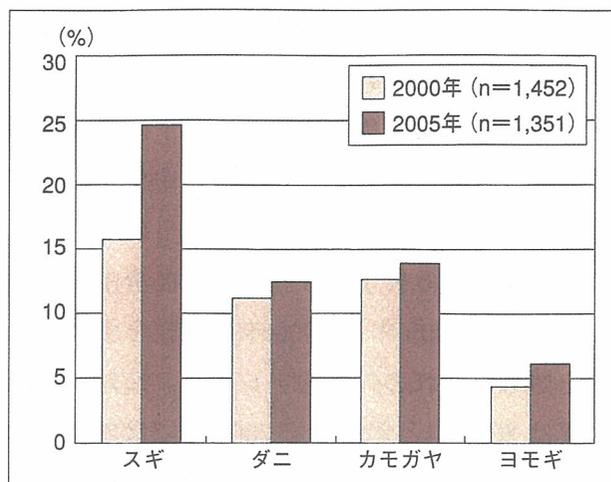


図4 感作率の変化 (成人)  
千葉県農村部の同一町村の40歳以上の成人の各種アレルギーに対する感作率の2005年と2000年(いずれも6月)の比較(投稿準備中)

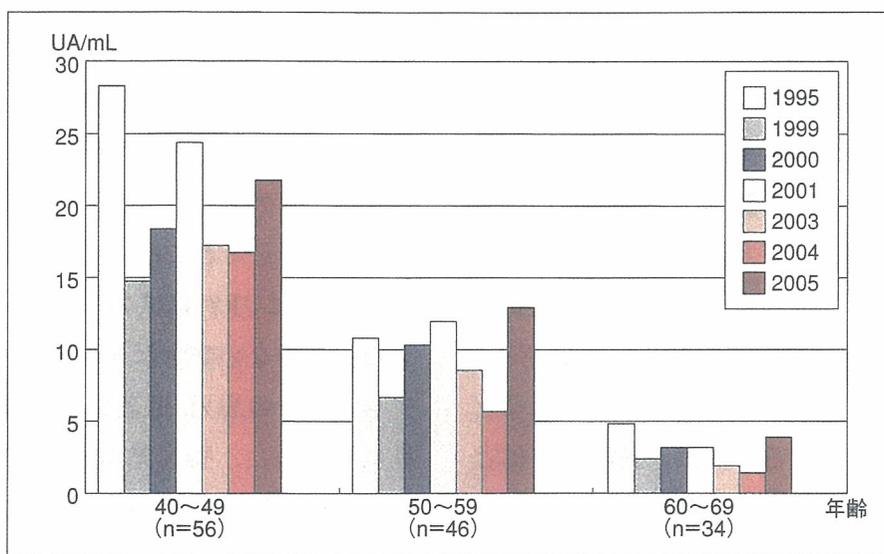
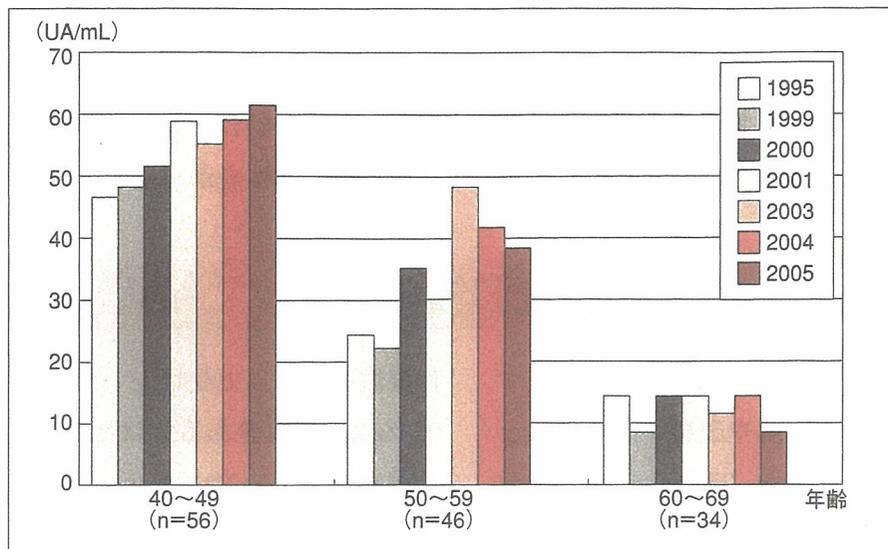


図5 年齢階級別 (同一被験者における) 杉 RAST 値の変化  
1995年に杉花粉に対して感作を受けていた方 (CAP RAST 2以上) で、以後毎年抗体検査に参加した方の2005年までの抗体価の経年的変動を示す (投稿準備中)  
(1995年杉 PAST スコア ≥ 2 の者, n = 134)

して毎年採血に参加した方で杉花粉抗体が陽性者の抗体価の変動を1995年から2005年まで経年的にみると、図5のようにその年の飛散花粉数によって影響を受けるが、それぞれの年代でほぼ横ばいといってよい。一方、同様に1995年の杉花粉感作者のうち発症率の変動を経年的にみると(図6)、こちらは40歳代、50歳代で上昇がみられる。ダニに対する感作者の抗体価、発症率を同様に1995年以降、経年的に追っ

てみると40歳代以降で減少傾向がみられる。杉花粉感作陽性者の重複感作率はダニでは30%と小児と比較して低く、一方、カモガヤやヨモギに対してはそれぞれ50%、25%と小児と比較して差がみられない。

このように中・高年においても杉花粉症の感作率は上昇がみられ、また発症率も増加している。しかもいったん陽性になった杉花粉に対するIgE抗体価は40歳代、50歳代において



**図6 年齢階級別（同一被験者における）スギ発症率の変化**  
 1995年にスギ花粉に感作陽性者で、以後毎年健診に参加した方の2005年までの発症率の経年的変動を示す（投稿準備中）  
 （1995年スギPASTスコア $\geq 2$ の者、 $n = 134$ ）

10年の経過を経てもその低下は明らかにはみられず、また、スギ花粉症発症率は逆に増加がみられる。横断的にみれば、確かに加齢と共に感作率、発症率は低下しているが、縦断的にみると10年の経過でも低下は明らかではなく、40歳代、50歳代、60歳代でも10年後には10年前の同世代の感作率、発症率とは異なり依然とし

て高い感作率、発症率も保っている。一方、ほかのダニなどの抗原に対する感作率は横ばいであり、中・高年者では加齢と共に発症率は低下する。一方、農村地域のためカモガヤやヨモギの飛散が多い可能性もある。カモガヤ、ヨモギの感作率自体は小児と差がない<sup>4)</sup>。

### Ⅲ

## スギ花粉飛散数の影響

スギIgE抗体値はスギ花粉終了後にピークとなり、その後翌年の飛散開始直前まで漸減するが、その年の飛散数に大きな影響を受ける。2004年はスギ花粉飛散が非常に少なく、2005年は大量の飛散がみられたが、2004年、2005年といずれも丸山町の検診を受けた方を対象に検討したところ、スギ花粉にすでに感作陽性者では40歳以降すべての年代で2004年と比較してIgE値の上昇が2005年にはみられた。一方、スギ感作陰性者（CAP-RAST 2未満）では大量飛散でも50歳代以降では全くみられないが、40

歳代では増加がみられた<sup>4)</sup>。

また、同じ調査でスギ花粉感作陽性者で、2004年まで症状がなかった101名中、2005年の大量スギ花粉飛散時に症状が出てスギ花粉症と診断された方は26名、逆にやはり感作陽性者で少量飛散の2004年にスギ花粉症の症状があったにもかかわらず2005年には症状がみられなくなった方は115名中13名であった。すなわち、中・高年では大量のスギ花粉飛散によっても約11%で症状の消失がみられる一方、25%では逆に新たな発症もみられる。また、抗体陽性者の

抗体価は花粉飛散増加によりさらに上昇する。小児のスギ花粉症の場合には自然寛解はほとんどみられないが、小児ではスギ花粉飛散少量年でも多量年でもスギに感作されていない生徒に

感作や発症がみられることを報告している<sup>8)</sup>。50歳代以降では新たな感作陽性者の出現はほとんどみられないが、40歳代では小児同様、依然新たな感作陽性者が出現する。

## IV

## 治療法の検討から

前述したように、とくに小児期に発症したアレルギー性鼻炎の自然寛解や改善が少ないことは知られているが、15年～25年前に千葉大学耳鼻咽喉科を受診して治療を受けた当時の16歳以下の小児アレルギー性鼻炎について、最近の症状を調査した。小児スギ花粉症で薬物治療を中心に受けていた22名の小児では80%が当時と不変、あるいは現在より悪化がみられ、改善は20%程度でいずれも小児期に中等症以下であった小児にのみに限られていた。一方、減感

作療法を2年以上受けていた17名の小児にでは96%以上に改善あるいはそれ以上の効果が現在も認められていた。また、当時小児ハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎で本年再受診に応じただいた方55名についても、減感作治療を受けた小児では77%に、薬物治療を受けた小児では31%のみに改善がみられた。小児アレルギー性鼻炎はその多くの患者が改善なく成人に移行してしまうこと、その改善策として減感作療法の有効性が示唆される<sup>4)</sup>。

### おわりに

わが国特有ともいえるスギ花粉症であるが、スギ花粉に対する感作率、発症率の上昇は小児から中・高年まで広い年齢層でみられ、花粉の大量飛散はこの傾向を助長する。小児ではスギ花粉に対する感作率は60%、発症率も40%を越えており増加が顕著である。しかし、花粉飛散数の異なる地域で育った児童の調査結果から飛散花粉数のみでなく、児童の「体質」の変化

に及ぼす他因子の関与が想定される。一方、ダニに対する感作も小児で増加しているが、中・高年では漸減している。ただ、小児、成人とも重複感作の割合は高く、小児スギ感作陽性者のダニ重複感作は80%に達している。このように増加している花粉症に対し、抗原曝露の回避の検討と共に「体質改善」を目的とした予防法やワクチン開発などの根本的対応が望まれる。

### (参考文献)

- 1) 馬場廣太郎：鼻アレルギー診療ガイドライン。ライフ・サイエンス社、東京、10、2005。
- 2) 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、27：9、2002。
- 3) 石川和夫：秋田県沿岸部と内陸部における小児鼻アレルギーの比較実態調査の検討。厚生労働省科学研究費補助「小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究」報告書、2005。
- 4) 岡本美孝：小児アレルギー性鼻炎の2005年疫学調査；花粉飛散数の影響、経年的変化、成人との比較。厚生労働省科学研究費補助「小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究」報告書、2005。
- 5) 河野陽一：小児気管支喘息とアレルギー性鼻炎の関連に関する疫学的研究。厚生労働省科学研究費補助「小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究」報告書、2004。
- 6) 河野陽一：小児気管支喘息とアレルギー性鼻炎の関連に関する疫学的研究。厚生労働省科学研究費補助「小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究」報告書、2005。
- 7) Okawa T, Konno A, Yamakoshi T, et al : Analysis of natural history of Japanese cedar pollinosis. Int Arch Allergy Immunol, 131 : 39-45, 2003.
- 8) 沼田 勉、今野昭義、大川 徹、他：疫学調査よりみたスギ花粉症の自然史。アレルギー科、13：93-99、2002。

## 5 免疫療法の改良アプローチ；特に舌下減感作療法について

New approaches with mucosal antigen specific immunotherapy : Sublingual immunotherapy

千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科学

おかもと よしたか  
岡本 美孝



岡本 美孝

1979年秋田大学医学部卒業。84年同大学大学院卒業、85年米国ニューヨーク州立大学バッファロー校留学、96年山梨医科大学耳鼻咽喉科教授、2002年千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教授、現在に至る。研究テーマは上気道のアレルギー、感染症疾患の病態と治療、頭頸部腫瘍の治療。趣味は散策。

Key words : 抗原特異的免疫療法, 舌下免疫療法, 有効性と副作用

### Abstract

抗原特異的免疫療法は長い歴史を持ち、その有効性もランダム化試験により確立されているが、従来の皮下接種法は、頻回な通院の必要性、時に重篤な副作用発現など患者の負担が大きい。この改良として粘膜への抗原投与方法が検討され、特に舌下免疫療法が注目され、すでに欧州では承認されている。しかし、抗原投与量、投与回数、投与期間などについての検討は十分ではない。副作用も軽減されているが、喘息合併症例での検討は今後の課題である。日本のスギ花粉症についても十分な規模での臨床試験と慎重な解析が必要である。

### はじめに

アレルギー性鼻炎の原因抗原を明らかにしてこれを少量ずつ反復投与することで免疫反応を誘導し、I型アレルギー反応を抑制しようとする免疫療法（抗原特異的減感作療法；

以下減感作療法）は1911年Noonらの報告以来長い歴史を持つ。従来より、抗原は皮下注射で行われ、現在では抗原特異的免疫療法と呼ばれる。減感作療法の有効性はこれまで二重盲検試験もいくつも実施され、評価、確認されている。また、減感作療法の利点は短期的効果のみではなく長期の効果の持続が期待されている。

千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来で検査、治療を受けたスギ花粉症患者の最近の症状についてアンケート調査を行ったところ、194名の返答があった患者のうち、2年以上スギ花粉エキスで減感作治療を当時受けた患者は、薬物治療あるいは早期に脱落した減感作治療患者に比較して、くしゃみ、鼻みず、鼻づまりのいずれの症状も有意に高い改善が認められていた。特に注目すべきは小児であり、16歳以下で減感作療法を2年以上受けていた患者は、症状消失例は少ないが、現在もその70%以上が当時に比較して症状の改善がみられていた。

一方、薬物治療を中心とした患者では現在の改善率は20%程度であり、改善した患者

は小児期の重症度が中等症以下で重症例はみられなかった<sup>1)</sup>。小児期に発症したスギ花粉症はほとんど自然寛解せず成人まで移行してしまう。改善をはかろうとするなら現状では唯一減感作療法のみが期待される。

### 1. 減感作療法（抗原特異的免疫療法） の問題点

なんといっても患者負担の大きいことである<sup>2, 3)</sup>。現行の皮下投与方法では2年以上の治療期間でその間50回以上の通院する必要がある。また、頻度は少ないと言いながら副作用がみられ、喘息発作は1,000～2,000回に1回、重篤な致命症にもなる全身アナフィラキシーは100万回の注射で1回生ずるとされている<sup>4)</sup>。実際の投与にあたっては注射後30分は医師の監視下に置き、ショックなどの反応出現に備えておく準備が必要である。減感作療法はこの患者負担の大きさから有効性が示され、かつ国内外のガイドラインで推奨されているにもかかわらず、実際には実施する医療機関や受ける患者は減り続けている。加えて奏功機序が十分に解明されておらず、有効性を示すバイオマーカーが不明といった点も大きい。

### 2. 粘膜投与による減感作療法

花粉症に対して従来の抗原の皮下注射による抗原特異的免疫療法（減感作療法）に替わる方法として抗原の粘膜投与が検討されている。

#### 1) 経口免疫療法

従来の免疫療法（減感作療法）が皮下投与

で行われているのに対して、経口投与は簡便であり、また副作用の軽減も期待され、より自然な免疫法として考案され、検討が行われた。しかし、その有効性は明らかではなく、抗原の消化や変性、有効な粘膜刺激を引き起こさない、といったことが原因として考えられる。

そこで、抗原をコーティングした多糖体マトリックス小粒子とした経口免疫療法が検討されている。ブタクサ花粉症患者を対象とした二重盲検試験で有効性が報告されている<sup>5)</sup>。ただ、ブタクサ特異的IgG抗体、IgE抗体いずれも上昇し、臨床的効果の機序は明らかになっていない。

#### 2) 経鼻免疫療法

アレルギー性鼻炎の反応局所である鼻粘膜に直接抗原を投与して免疫療法（減感作療法）を行うとするもので、より特異性の高い治療として、主にイタリアのグループからその有効性を示す報告が出ている<sup>7, 8)</sup>。WHOでも減感作療法の一つの方法として取り上げられている。抗原は、水性抽出物、あるいはパウダーの形で投与される。通常、まず抗原濃度を徐々に増加して症状が発現する限界までとし、次いで、この抗原濃度で週1～2年継続されている。使用抗原量の設定がカギとされる。

#### 3) 舌下免疫療法

舌裏面に抗原の保存をはかり、口腔底粘膜を利用した粘膜療法であり、抗原をパンに染みこませたり（図1）、専用の保持材料も開発されている。舌下減感作療法に関する研究は、これまでヨーロッパで主に行われ、100を越える臨床試験の報告がみられ、特に南ヨ

舌裏面にエキスを含ませたパン小片を2分間保持

- ・自宅でも可能(頻回な通院不要)
- ・欧州では承認
- ・重篤な副作用減少

↓

スギ花粉症での有効性不明  
至適投与量、投与回数、期間不明  
作用機序とバイオマーカー？  
さらに一般化へのハードル



図1 舌下減感作療法の実際

ヨーロッパで盛んに治療が行われている。米国ではFDAの正式な認可はないが、舌下減感作療法に対する関心は高まっており、FDAの許可を得た臨床試験が行われている。最も注目されている粘膜投与による抗原特異的免疫療法である。

これまで検討された舌下減感作療法の臨床試験では、ダニ、種々の花粉、ネコの毛などの原因抗原が対象となっているが、以下にその概要を記載する。

#### ①投与量、回数、期間：

月当たりの投与量は従来の皮下投与に用いられた抗原量の0.017～500倍の濃度で検討が行われている<sup>9-14)</sup>。また、投与回数についても連日から週1回、週3回と様々である。投与量を比較したランダム化試験は少なく2編ほどしかみられないが、いずれも高い濃度での有効性を示している<sup>6, 7)</sup>。投与回数、投与期間の比較を行った報告も少ないが、ダニ抗原 (Dep 1) 1日1回1滴 (6  $\mu$ g) 連日投与と1回5滴週3回とを比較した報告では連日投与の有効性を認めている<sup>8)</sup>。

一方、投与期間についても2ヶ月から5年と様々であり、投与期間の比較を行った検討

では小児ダニアレルギー性鼻炎及び喘息合併例を対象としたオープン試験で、6ヶ月投与で改善なく、12ヶ月投与でいずれの疾患にも有効性を示した、という報告<sup>16)</sup>や、やはりオープン試験で3年間の投与で確認されたというもの<sup>17)</sup>、ランダム化試験では2年以上の投与が必要<sup>18)</sup>といったものがある。投与期間については特に花粉症では花粉飛散前投与、飛散中投与、飛散前ならびに飛散中投与、通年投与と様々な投与方法での検討結果が報告されているが、比較試験は少なく、Di Rienzoら<sup>19)</sup>の花粉症患者の飛散前と飛散前ならびに飛散中投与の比較試験では、飛散前ならびに飛散中投与により高い有効性を認めている。

さらに、実際の舌下減感作療法では2～3分間舌裏面に含んだ後に吐き出すspit法と飲み込んでしまうswallow法がある。抗原の有効利用といった面からはswallow法が望ましいといった指摘もあるが<sup>20)</sup>、有効性の違いの比較検討は行われていない。swallow法の方が腹部症状がしやすいといった指摘もある。

このように舌下減感作療法については様々な抗原濃度、投与回数、投与期間、投与形態で検討が行われているが、いずれも対象患者数が少なく、比較検討試験は少なく、示適抗原濃度、投与方法について十分なコンセンサスを得るに至っていないのが現状であろう。

#### ②臨床効果について：

これまで約60の臨床効果についての報告がみられる。臨床効果の評価は、患者のアレルギー日記からの症状スコア、薬物スコア、現状・薬物スコア、あるいはVASやQOL調査票を用いて行われている。このうち二重盲検プラセボ比較試験、あるいはランダム化試験も多数有り、多くは舌下減感作療法1年目

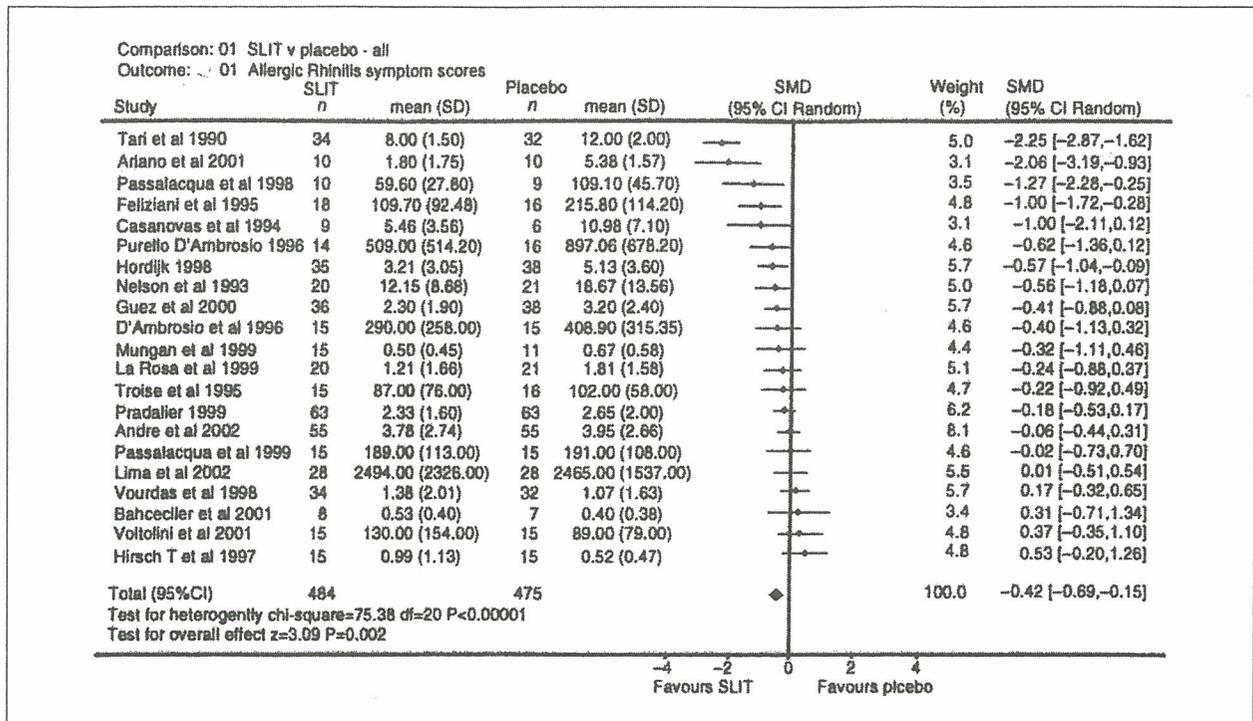


図2 舌下減感作療法の臨床試験から症状スコアのmeta分析（文献9より）

の効果を評価している。有効性を示したものが多（図2）が、症状スコア、薬物スコアのいずれもが、プラセボ対象と比較して差を認めなかったとする報告も3割程度はみられる<sup>21, 22)</sup>。

2年以上行った検討試験は少ないが Voltoliniらは飛散前ならびに飛散中投与（Bet v1）で、1年目のみの治療群に比較して2年目投与を行ったものは有効性が高かったとしている<sup>24)</sup>。いずれにせよ、異なった抗原、異なった抗原投与量、投与方法、期間などでの検討であり、有効性と投与量、期間などに一定の関連は明らかではない。特に日本で新たにスギ花粉に対する検討では十分な配慮が必要である。

③皮下注射による従来の減感作療法との有効性の比較について：

いくつかの報告があるが、結果は一定して

いない<sup>25~28)</sup>。アルテルナリアを用いた減感作療法の検討では舌下減感作療法の有効性が高かったという報告<sup>26)</sup>、カモガヤ花粉を用いた臨床試験では皮下注射による方がより高い有効性を認めた<sup>27)</sup>、あるいは同じく花粉症で臨床的にはいずれも有効であったが、皮膚テストの改善、血清特異IgG抗体の上昇は皮下注射法のみで認めた<sup>28)</sup>、などの報告があるが一定していない。

④他抗原に対する新たな感作出現の抑制について：

検討した報告は少ないが、コントロールと比較して舌下減感作療法を受けた患者では新たな抗原感作の発現に差を認めなかった、とするもの<sup>12)</sup>、オープン試験ではあるが、302症例の約2年半の検討で新たな皮膚テスト陽性反応の出現は舌下減感作療法群5.9%、非舌下減感作療法群38%と舌下減感作療法に

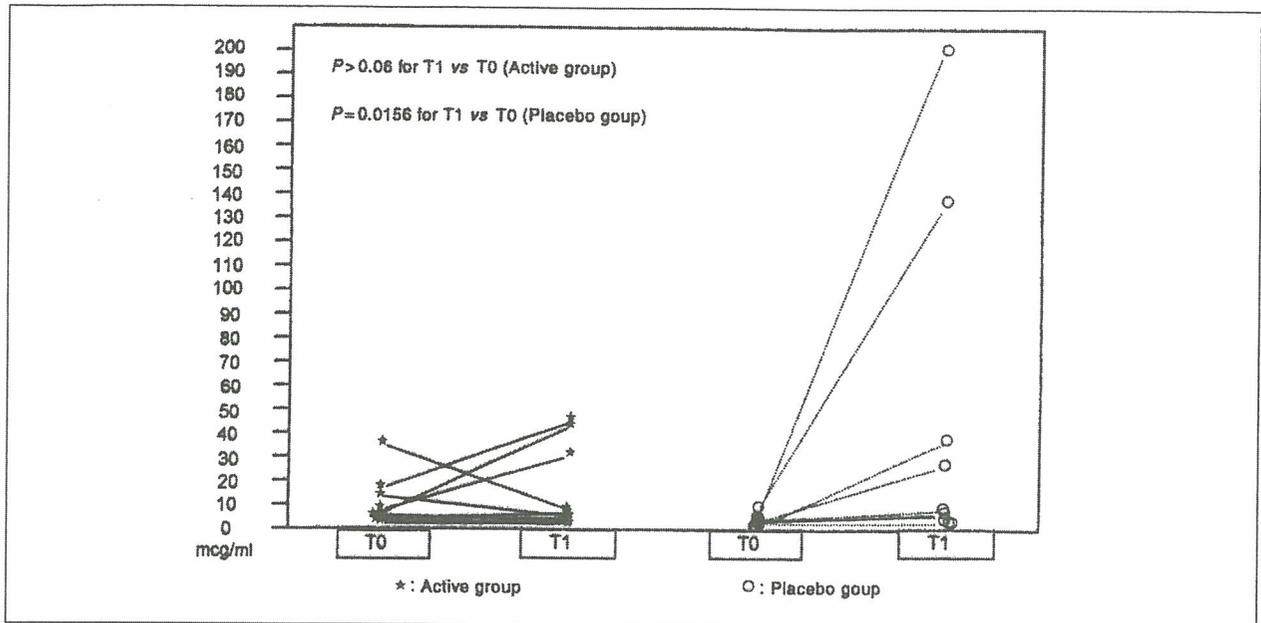


図3 舌下減感作療法の二重盲検試験で実薬群は偽薬群でみられるような鼻汁中トリプターゼの上昇がみられなかったとした報告(文献31より)。T0は減感作療法実施前、T1は減感作療法開始後10~12ヶ月

よる抑制を認めたとする報告<sup>29)</sup>もある。また、喘息発症への影響に関して113例の花粉尘児童(5~14歳、平均7.7歳)を舌下減感作療法実施例と対照治療群にランダムに分けた検討で花粉シーズンだけの3年間の舌下減感作療法は有意に喘息発症を抑制したとするもの<sup>30)</sup>がある。

#### ⑤舌下減感作療法による免疫反応について：

舌下減感作療法の期間は様々であるが種々の検討が行われている。血清中のECPの減少、血清中ICAM-1、E-selectin、IL-2R、IL-12の変化は明らかではない<sup>31)</sup>、鼻粘膜や結膜中のICAM-1発現低下、鼻汁中tryptaseの増加抑制、炎症細胞浸潤低下が指摘されている<sup>32~34)</sup>(図3) IL-10については血清中の変化は報告がないが、3年以上ハウスダスト・ダニによる舌下減感作療法を受けた患者の末梢血単核球のPHA、カンジタ刺激によるIL-10産生が非舌下減感作療法例と比較して増加したといった指摘<sup>35)</sup>もある。

血清抗原特異的IgG4抗体価は舌下減感作療法開始後12ヶ月程度まで増加し、以後プラトーに達するとされ、投与抗原濃度との関連が示されているが、投与期間との関連は明らかではない。その意義と臨床効果との関連は不明である。血清抗原特異的IgE抗体価については、高濃度抗原による舌下減感作療法では6ヶ月ぐらいまで上昇し、以下再び開始前値に戻る、低濃度抗原を用いた場合には変化がないといったものが多い<sup>17, 35~40)</sup>。但し、変化を認めない報告もある<sup>41)</sup>。

ブリック法による皮膚テストへの影響が検討されているが、一般に高濃度抗原を長期間使用した舌下減感作療法では変化を認めても低濃度抗原使用やシーズン中の投与のものでは変化は認められていない。鼻粘膜抗原誘発に関しては、閾値の上昇を認めたとする報告が多いが、変化がなかったとする報告もある<sup>24, 31)</sup>。

#### ⑥舌下減感作療法の副作用について：

	High allergen dose			Low allergen dose			Total
	Active	Placebo	Total	Active	Placebo	Total	
Number of patients	445	405	850	302	285	587	1,437
Number of administered doses	99,949	97,331	197,280	98,604	88,196	186,800	384,080
Number of AE	276	79	355	483	66	549	904
	$P < 0.0001$						
Number of AE/10,000 doses	27.6	8.1	18	49	7.5	29.4	23.5
	$P < 0.0001$						
Number of LR/10,000 doses	20.9	2.6	11.9	42.9	4.2	24.6	18.1
	$P < 0.0001$						
Number of SR/10,000 doses	6.7	5.5	6.1	6.1	3.3	4.8	5.5
	NS						

LR, local reaction; SR, systemic reaction.

図4 舌下減感作投与回数と副作用発現との関連（文献46より）。高濃度，低濃度を用いた試験でも全身的副作用（じんま疹，眼症状，鼻症状，喘息症状）の出現頻度には差はみられない。局所の副作用（口内のかゆみ，膨脹や胃腸症状）はむしろ低濃度抗原投与で多い

副作用の評価についてはこれまで多数の報告があるが，死亡につながる恐れのあるアナフィラキシーの報告はない。副作用の多くは口内の軽度の違和感や腫脹で治療も必要とせず，減感作継続可能であるが<sup>42~44)</sup>，なかには舌下減感作療法との関連が示唆される重篤な副作用が報告されている<sup>45)</sup>。喘息発作，腹痛，嘔吐，口内腫脹，全身のじんま疹などで，喘息の1例は入院治療を必要とした<sup>46)</sup>とされる。正確な副作用の頻度は不明であるが，全身的な副作用は1万回の投与で6回程度の頻度（図4）とされる。実態は必ずしも明らかではない。

#### おわりに

舌下減感作療法に対する期待が我が国でも高まっている。しかし，前述のようにこれまでの検討報告をみると抗原投与量，投与回数，期間など様々で，しかも比較試験は非常に少なく至適投与量，期間など不明である。また，確かに有効性を認めた報告が多いものの，プラセボと差を認めないといった報告も30%近く存在する。副作用もアナフィラキシーの報告はないが，重篤なものが全くないわけではない。また，重症喘息合併患者での検討は行われていない。厚生労働省は花粉症に対して舌下減感作療法の検討推進を大きなテーマ

として掲げているが、実際の臨床試験にあたっては、以上の点を考慮した上で十分な規模での実施と慎重な解析が必要とされる。

### 文献

- 1) 岡本美孝, 他: 小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究. 厚生労働科学研究報告書 2005
- 2) Lockey RF, *et al*: J Allergy Clin Immunol 79: 660-667, 1987
- 3) Lockey RF, *et al*: Ann Allergy Asthma Immunol 87(Suppl)47-55, 2001
- 4) Bernstein DV, *et al*: J Allergy Clin Immunol 113: 1129-1136, 2004
- 5) Litwin A, *et al*: Ann Allergy Asthma Immunol 77: 132-138, 1996
- 6) Van Deusen MA *et al*: Ann Allergy Asthma Immunol 78: 578-580, 1997
- 7) Passalacqua G, *et al*: Lancet 351: 629-632, 1998
- 8) Motta G, *et al*: Laryngoscope 110: 132-139, 2000
- 9) Wilson DR, *et al*: Allergy 60: 4-12, 2003
- 10) André C, *et al*: Int Arch Allergy Immunol 131: 111-118, 2003
- 11) Marcucci F, *et al*: Allergy 60: 952-956, 2006
- 12) Passalacqua G, *et al*: Ann Allergy Asthma Immunol 93: 3-12, 2004
- 13) Di Rienzo V, *et al*: Clin Exp Allergy 33: 206-210, 2003
- 14) Canonica GW *et al*: J Allergy Clin Immunol 111: 437-448, 2003
- 15) Bordignon V, *et al*: J Invest Allergol Clin Immunol 13: 170-176, 2003
- 16) Bahceciler NN, *et al*: Int Arch Allergy Immunol 136: 287-294,
- 17) Bufe A, *et al*: Allergy 59: 498-504, 2004
- 18) Smith H, *et al*: J Allergy Clin Immunol 114:831-837, 2004
- 19) Di Rienzo V, *et al*: Allergol Immunopathol 27: 145-151
- 20) Passalacqua G, *et al*: Allergy 56: 578, 2001
- 21) Nelson HS, *et al*: J Allergy Clin Immunol 92: 229-236, 1993
- 22) Lima M, *et al*: Clin Exp Allergy 32: 507-514, 2002
- 23) Van Gauwenberge P, *et al*: Allergy 55: 116-134, 2000
- 24) Voltolini S, *et al*: Allergol et Immunopathol 29: 103-110,2001
- 25) Khinchi MS *et al*: Allergy 50: 45-53, 2004
- 26) Bernardis P, *et al*: J Invest Allergol Clin Immunol 6: 55-62, 1996
- 27) Cirila AM, *et al*: Allergol et Immunopathol 31: 31-43, 2003
- 28) Quirino T, *et al*: Clin Exp Allergy 26: 1253-1261, 1996
- 29) Marogna M, *et al*: Allergy 59: 1205-1210, 2004
- 30) Novembre E, *et al*: J Allergy Clin Immunol 114: 851-857, 2004
- 31) Marcucci F, *et al*: Allergy 58: 657-662, 2003
- 32) Marogna M, *et al*: J Allergy Clin Immunol 115: 1184-1188, 2005
- 33) Passalacqua G, *et al*: Lancet 351: 629-632, 1998
- 34) Passalacqua G, *et al*: J Allergy Clin Immunol 104: 964-968, 1999
- 35) Ciprandi D, *et al*: Ann Allergy Asthma Immunol 95: 38-44, 2005
- 36) Mungan D, *et al*: Ann Allergy Asthma Immunol 82: 485-490, 1999
- 37) Fanta C, *et al*: Int Arch Allergy Immunol 120: 218-224, 1999
- 38) Bousquet J, *et al*: Allergy 54: 249-260, 1999
- 39) La Rosa M, *et al*: J Allergy Clin Immunol 104: 425-432, 1999
- 40) Torres Lima M, *et al*: Clin Exp Allergy 32: 507-514, 2002
- 41) Pajno GB, *et al*: Allergy 55: 842-849, 2000
- 42) André C, *et al*: Int Arch Allergy Immunol 121: 229-234, 2000
- 43) Gidaro GB, *et al*: Clin Exp Allergy 35: 565-571, 2005
- 44) Passalacqua G, *et al*: Chem Immunol Allergy 82: 109-118, 2003
- 45) Grosclaude M, *et al*: Int Arch Allergy Immunol 129: 248-253, 2002
- 46) Rolinck-Werninghaus C, *et al*: Allergy 59: 1285-1294, 2004

### <話題あれこれ>

#### 第14回 日本総合診療医学会

日本総合診療医学会では下記日程にて  
総会・学術講演会を開催いたします。

会 長: 福本 陽平 山口大附属病院教授  
会 期: 2006年3月3(金)~5日(日)  
会 場: 大阪市・大阪国際会議場(  
会長講演: 「プロフェッショナリズムと  
医学教育」  
連絡先: 山口大学医学部附属病院総合診療部:  
TEL (0836) 22-2686 / FAX (0836) 22-2687  
常設事務局 URL=<http://www.jsgm.org/>  
E-mail: [general@yamaguchi-u.ac.jp](mailto:general@yamaguchi-u.ac.jp)

※本誌バックナンバーも会場にて展示販売  
の予定です。お気軽にお立ち寄り下さい。

# アレルギー性鼻炎とT細胞up-to-date

Role of T cells in allergic rhinitis



堀口 茂俊

Shigetoshi HORIGUCHI

千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

◎アレルギー性鼻炎は難治疾患であり、いったん発症すると自然寛解はほとんど見込めず、抗原に曝露されるたびに症状が発現し、長期的にも予後は不良である。この原因のひとつは、免疫記憶をつかさどるT細胞であるといってもよいであろう。アレルギー性鼻炎患者の末梢血からは抗原特異的なIL-4産生T細胞(特異的Th2メモリー細胞)が特異度・鋭敏度とも、血清中IgE検査であるRAST診断に比肩するほどの精度で検出される。これら特異的Th2メモリー細胞のクローンサイズは抗原刺激を受けないと減少する。スギ花粉症の非飛散期に測定した特異的Th2メモリー細胞のクローンサイズの減少率は、6カ月間で平均約6割であった。スギアレルギーの免疫学的記憶維持は長命な記憶T細胞によってのみ行われるばかりではなく、反復的な抗原曝露によるメモリーT細胞の分裂と転写が記憶維持に強く関与している可能性が示唆された。メモリーT細胞が抗原再刺激で親細胞と同じ形質のまま転写されるかどうか、クロマチンリモデリングの視点での患者T細胞の検討が待たれている。



アレルギー性鼻炎, T細胞, 免疫記憶

アレルギー性鼻炎の根本的な謎として、さして免疫的な変調のない健康なヒトでも花粉症をはじめとするアレルギー性鼻炎に罹患することはまれではないことや、いったん発病すると毎年かかわらず花粉飛散時期には症状に苦しめられ、さらに症状の寛解する可能性がきわめて低いことがあげられる。なぜ、体のなかで増えもせず直接的な臓器障害を及ぼすことがない空中花粉を患者はこのように激しく排除するのであろうか。

現在の免疫学的な解釈では、このメカニズムは免疫記憶機構に起因すると考えられる。鼻アレルギーでは喘息のようなノンアトピックな病態は存在せず、ほとんどすべて原因アレルゲンをもつアトピックアレルギーである。このようなCoombs I型アレルギーの典型である鼻アレルギーでは、肥満細胞に固着したIgEが外来抗原とふたたび架橋することで、肥満細胞からヒスタミンをはじめとする各種メディエーターが放出され、抗原特異的なアレルギー炎症が起こると理解されている<sup>1)</sup>。

アレルギー性鼻炎において“感作”というとは、アレルゲン特異的IgEが肥満細胞へ固着した状態を指しているのであるが、この状態が完成するずっと以前にアレルゲンを認識した免疫記憶細胞が成立している。抗原記憶のイベントの上流には抗原特異的なIgE産生細胞(B細胞系列)が存在し、さらにその上流には抗体クラススイッチを起こすため、抗原特異的なT細胞の出現が必要であると考えられている<sup>2)</sup>。

このように、T細胞は免疫記憶機構の源流に近い位置で作用している中心的な細胞であると考えられるが、ヒトでのアレルギー性鼻炎の免疫記憶成立の詳細や、なぜ記憶が維持されるのか、という詳細はまだわかっていないことが多い。さらに、T細胞は免疫記憶機構の中心の細胞のひとつであるとともに、アレルギー性鼻炎においては鼻粘膜炎症局所に集積し、炎症巣を形成するエフェクター細胞としても重要な細胞である。

本稿では鼻アレルギーにおけるT細胞について

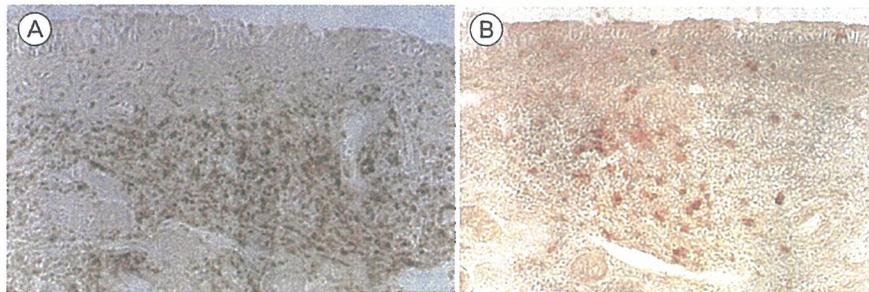


図 1 鼻アレルギー粘膜には活性化T細胞が認められる  
A : CD3, B : CD25.

て、自験例を中心に考察する。

### 鼻アレルギー炎症のエフェクター細胞としてのT細胞

アレルギー性鼻炎の症状は即時相と遅発相に分けられている。くしゃみ、鼻みず、鼻づまりという症状は抗原特異的 IgE に関連した即時相の症状である。これに対して遅発相の症状は、抗原曝露 6~8 時間後に好酸球、好塩基球、T 細胞などが抗原曝露された鼻粘膜に集積して起こる。T 細胞は免疫記憶機構の中心である一方、アレルギー性炎症の遅発相の炎症細胞として重要である。

鼻アレルギー患者の鼻閉に対する手術を行った患者から鼻粘膜の免疫組織染色をしてみると T 細胞の集簇が認められ、このなかには IL-2 レセプター (CD25) を発現するものも検出される (図 1)。この T 細胞の活性化マーカーである可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2R) に注目しアレルギー性鼻炎患者の有症時の鼻洗浄液中の濃度を測定してみると、肥厚性鼻炎患者の鼻洗浄液からは血清レベルしか検出されないのに対し、アレルギー性鼻炎患者では有意に高い濃度で検出される。その一方で、同時に測定された血液中の sIL-2R の濃度は健康人とアレルギー性鼻炎とで有意差はなかった (図 2)。このことから、アレルギー性鼻炎にとって T 細胞の活性化はアレルゲンの曝露を受ける粘膜で重要な働きがあることが予想された。

そこで、鼻粘膜に浸潤する T 細胞をさらに詳細に検討してみた。マウスヘルパー T 細胞が産生するサイトカインで Th1 あるいは Th2 とに二分されるのを受けて、近年ではあらゆる疾患が Th1/Th2 という尺度で理解されるようになってきてい

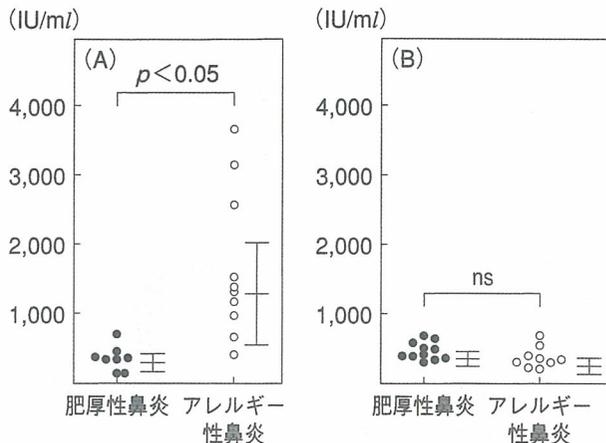


図 2 鼻アレルギー患者の鼻汁には可溶性CD25が多く検出される  
A : 鼻汁, B : 血清.

る。アレルギー性鼻炎は 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 dys-regulation がシーソーのバランスのように考えられている<sup>3,4</sup>。鼻アレルギーにおいて炎症の契機となる刺激、たとえばアレルゲン、アジュバンド、環境などに対して Th1 応答に傾けば健康人、Th2 応答に傾けば鼻アレルギーとされる (図 3)。この Th2 細胞がアレルギー炎症の好酸球や好塩基球の集積に関与していると考えられ、他のアレルギー性炎症疾患と同様、鼻アレルギーもいわゆる “Th2 病” と考えられている。もちろんこの説にもいくつかの重大な指摘もある。たとえば、鼻アレルギーの患者のリンパ球からは抗原特異的な Th1 サイトカイン産生がしばしば健康人よりも高く測定されることや、健康人に対する皮内反応では Th1 反応である遅発型免疫応答が観察されないことなどである<sup>5</sup>。

そこで、実際の鼻アレルギーでの Th1/Th2 の

