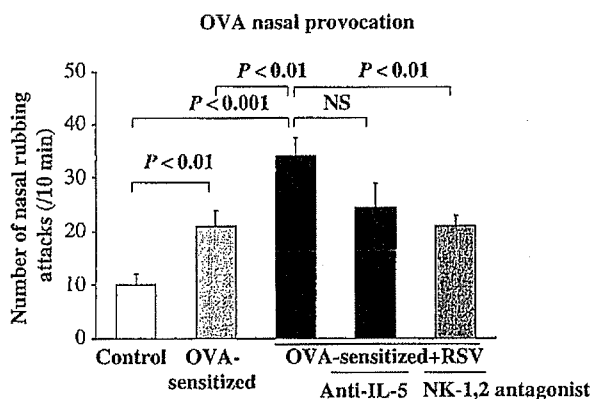


**Table 1.** IL-5 and IFN- $\gamma$  expression of nasal mucosal T lymphocytes from OVA-sensitized mice\*

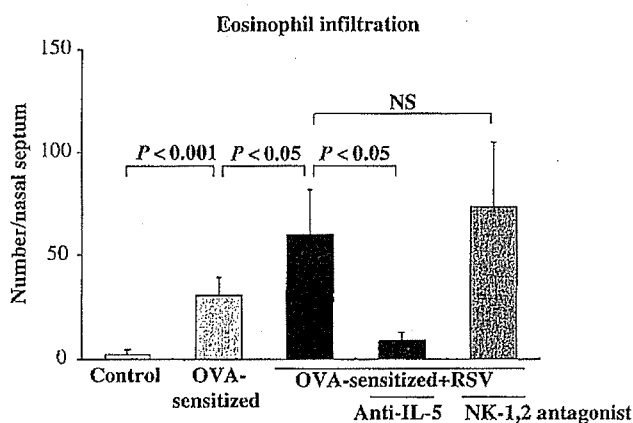
	RSV-infected mice (%)	Sham-infected mice (%)
IL-5	11.9	6.2
IFN- $\gamma$	17.4	11.4

OVA, ovalbumin; RSV, respiratory syncytial virus.

\*Mean of two groups and each group consisted of T lymphocytes collected from nasal mucosa of seven mice.



**Fig. 2.** The number of nasal rubbing attacks in ovalbumin (OVA)-sensitized mice following OVA provocation. Respiratory syncytial virus (RSV) infection in OVA-sensitized mice induced a dramatic enhancement of number of attacks. The anti-IL-5 treatment reduced the enhancement in some degree and the topical administration of the neurokinin (NK)-1/NK-2 receptor antagonist did more.



**Fig. 3.** The number of eosinophils in the nasal mucosa. Respiratory syncytial virus (RSV) infection markedly increased the eosinophil infiltration in ovalbumin (OVA)-sensitized mice. The treatment with anti-IL-5 antibodies reduced the number significantly but not with neurokinin (NK)-1/NK-2 receptor antagonists.

RSV replication on day 4 was significantly reduced in OVA-sensitized mice. However, the use of anti-IL-5 did not exhibit any influence on viral replication and no reduction in viral shedding was observed in anti-IL-5-treated OVA-sensitized mice (Fig. 5).

## Discussion

The above studies were designed to examine the mechanism of nasal hypersensitivity observed during viral infections. A

murine RSV infection model was used in which the quantitative analysis of nasal rubbing attacks was evaluated as a measure of nasal hypersensitivity. Sneezes in mice are not clearly distinguishable as in humans and are difficult to quantify precisely. The evaluation of nasal obstruction is also difficult, because mice cannot survive by breathing orally. BALB/c mice are known to be sensitive to allergic reactions [27], particularly in the lower respiratory tract, although their nasal reactivity to histamine and other antigens is quite low (data not shown). While C57BL/6 mice are known to mount a Th1 dominant immune response [28], IgE production is inducible in these animals if the correct adjuvant, such as alum, is used, and nasal hypersensitivity can be observed after the topical administration of histamine or antigens. In light of the above and because RSV replication in the nose of BALB/c mice is tolerated well by these animals, we chose to use C57BL/6 mice in our study.

The observations summarized in this report suggest that experimentally induced infection with RSV results in significant enhancement of nasal sensitivity to OVA and histamine in previously sensitized animals. OVA-sensitized animals also exhibited increased expression of IL-5 and IFN- $\gamma$  and pronounced accumulation of eosinophils in the nasal mucosa after RSV infection.

The mechanisms underlying the development of hypersensitivity states after viral infections such as RSV have not been clinically defined. It is possible that viral infection-associated mucosal damage; recruitment of mast cells, eosinophils and other cellular mediators of hypersensitivity; and activation of cholinergic, adrenergic or non-adrenergic non-cholinergic neurogenic mechanisms may play an important role in the development of mucosal hypersensitivity states [29–31].

In the present studies, pre-treatment with anti-IL-5 resulted in significant decrease in the accumulation of eosinophils. However, such treatment did not influence the degree of viral induced hypersensitivity. In fact, anti-IL-5 treatment was associated with decreased viral elimination in the nasal cavity, and as a result eosinophils may be associated with accelerated RSV elimination. It has been shown that eosinophil cationic protein and eosinophil-derived neurotoxin may act as rebonuclease-dependent antiviral agents [32]. In the present studies, it is interesting to note that use of IFN- $\gamma$  was associated with increasing eosinophil counts but did not influence nasal hypersensitivity reactions. Thus, although eosinophils may play an important role in viral induced allergic inflammation [33, 34], eosinophils did not seem to contribute to nasal hypersensitivity to OVA in the current experimental setting. IFN- $\gamma$  is a classical Th1 cytokine that has been shown to reduce allergic reactions when administered during sensitization [35]. However, treatment of OVA-sensitized animals with anti-IFN- $\gamma$  neutralizing antibody did not decrease nasal sensitivity to OVA during RSV infection.

The observation of particular interest in the current studies is the significant reduction of nasal hypersensitivity detected after the use of NK-1/NK-2 antagonists, although such treatment did not influence eosinophil counts. Recently, it has been shown that infection with RSV frequently is associated with activation of NK receptor sites [36–38]. Tachykinin family of neuropeptides such as substance P have been shown to exhibit strong binding affinity for NK receptors especially NK-1. Such receptor-neuropeptide interactions are associated

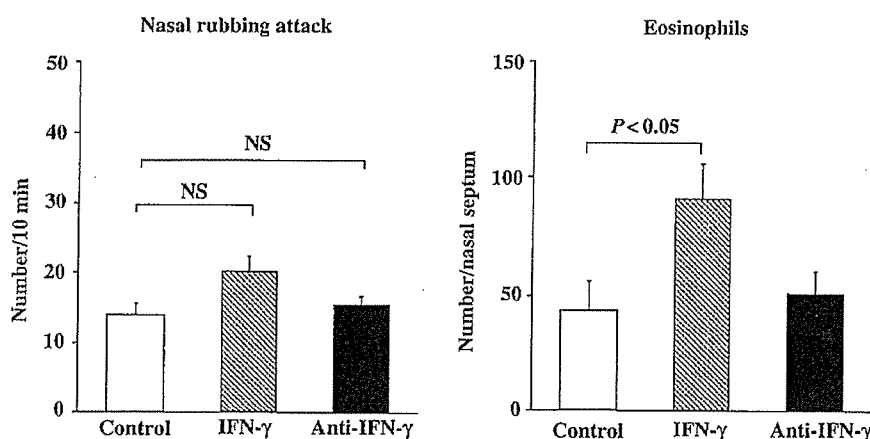
Influence of IFN- $\gamma$  or of anti-IFN- $\gamma$  antibodies on OVA-sensitized mice

Fig. 4. Influence of IFN- $\gamma$  and anti-IFN- $\gamma$  antibodies on ovalbumin (OVA)-sensitized mice. The nasal administration of IFN- $\gamma$  increased the number of eosinophils, but did not affect the nasal symptoms. Anti-IFN- $\gamma$  treatment had no effect on either nasal symptoms or eosinophil numbers.

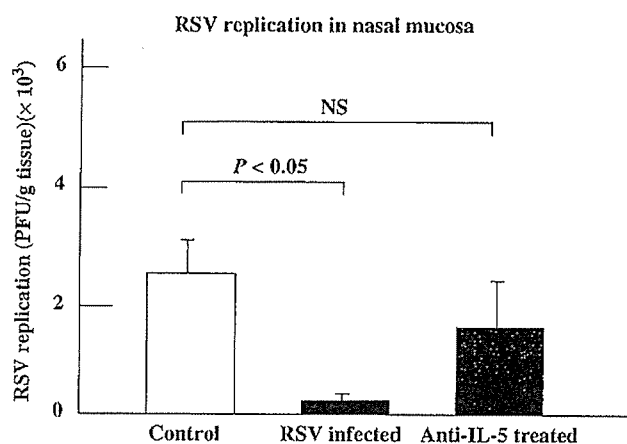


Fig. 5. Respiratory syncytial virus (RSV) replication in the nasal mucosa on day 4 after RSV inoculation. Replication was reduced in ovalbumin (OVA)-sensitized mice, but this reduction was abolished in anti-IL-5-treated OVA-sensitized mice. Non-OVA-sensitized mice were used as controls.

Culture, Japan. The authors thank Professor Peary L. Ogra for helpful comments

## References

- Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002; 324:1-5.
- Message SD, Johnston SL. Viruses in asthma. *Br Med Bull* 2002; 61:29-43.
- Gern JE. Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: s497-502.
- Johnston SL, Plattermore PK, Sanderson G et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:654-60.
- Tuffaha A, Gern JE, Lemanske Jr RF. The role of respiratory viruses in acute and chronic asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21:289-300.
- Schwarze J, Gelfand EW. The role of viruses in development or exacerbation of atopic asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21:279-87.
- Johnston SL, Plattermore PK, Sanderson G et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310:1225-9.
- Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36:539-42.
- Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000; 343:1715-21.
- Doyle WJ, Skoner DP, Fireman P et al. Rhinovirus 39 infection in allergic and non-allergic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:968-78.
- Bardin PG, Fraenkel DJ, Sanderson G et al. Amplified rhinovirus colds in atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:457-64.
- Avila PC, Abisheganaden JA, Wong H et al. Effects of allergic inflammation of the nasal mucosa on the severity of rhinovirus 16 cold. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:923-32.
- Folkerts G, Busse WW, Nikamp FP, Sorkness R, Gern JE. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1708-720.

## Acknowledgements

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science and

- 14 Van Schaik SM, Welliver RC, Kimpen JK. Novel pathways in the pathogenesis of respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:131–8.
- 15 Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1999. *JAMA* 1999; 282:1440–6.
- 16 Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1501–7.
- 17 Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjorksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95:500–5.
- 18 Hall CB, Hall WJ, Gala CL, McGill FB, Leddy JP. Long-term prospective study in children after respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1984; 105:358–64.
- 19 Eisen AH, Bacal HL. The relationship of acute bronchiolitis to bronchial asthma—a 4 to 14-year follow up. *Pediatrics* 1963; 31: 859–61.
- 20 Sims DG, Downham MAPS, Gardner PS, Webb JKG, Weighman D. Study of 8-year-old children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *BMJ* 1978; 1:11–4.
- 21 Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7–8 years. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15:19–27.
- 22 Pullan CR, Hey EM. Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br Med J* 1982; 284:1665–9.
- 23 Ueba O. Respiratory syncytial virus 1 concentration and purification of the infectious virus. *Acta Med Okayama* 1978; 32:265–72.
- 24 Morimoto H, Murai M, Maeda Y et al. FK224, a novel cyclopeptide substance P antagonist with NK1 and NK2 receptor selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262:398–402.
- 25 Mota I, Wong D. Homologous and heterologous passive cutaneous anaphylactic activity of mouse antiserum during the course of immunization. *Life Sci* 1969; 8:813–20.
- 26 Matsuoka T, Okamoto Y, Matsuzaki Z et al. Characteristics of immunity induced by viral antigen or conferred by antibody via different administration routes. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 386–92.
- 27 Sato M, Iwakabe K, Ohta A, Sekimoto M, Kimura S, Nishimura T. Self-priming cell culture system for monitoring genetically controlled spontaneous cytokine-producing ability in mice. *Immunol Lett* 1999; 70:173–8.
- 28 Shankar AH, Titus RG. T cell and non-T cell compartments can independently determine resistance to *Leishmania major*. *J Exp Med* 1995; 181:845–55.
- 29 Fryer AD, Jacoby DB. Parainfluenza virus infection damages inhibitory M<sub>2</sub> muscarinic receptors on pulmonary parasympathetic nerves in the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1991; 102:267–71.
- 30 Jacoby DB, Fryer AD. Interaction of viral infections with muscarinic receptors. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 59–64.
- 31 Adamko DJ, Yost BL, Gleich GJ, Fryer AD, Jacoby DB. Ovalbumin sensitization changes the inflammatory responses to subsequent parainfluenza infection: eosinophils mediate airway hyperresponsiveness, M<sub>2</sub> muscarinic receptor dysfunction, and antiviral effects. *J Exp Med* 1999; 190:1465–77.
- 32 Domachowske JB, Dyer KD, Adams AG, Leto TL, Rosenberg HF. Eosinophil cationic protein 1 RNase 3 is another RNase A-family ribonuclease with direct antiviral activity. *Nucleic Acids Res* 1998; 26:5327–32.
- 33 Kay AB. Modulation of eosinophil function in vitro. *Clin Exp Allergy* 1990; 20:31–4.
- 34 Terada N, Konno A, Tada H, Shirotori K, Ishikawa K, Togawa K. The effect of recombinant human interleukin-5 on eosinophil accumulation and degranulation in human nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:160–8.
- 35 Young HA, Hardy KJ. Role of interferon-gamma in immune cell regulation. *J Leukocyte Biol* 1995; 58:373–81.
- 36 Piedimonte G, Rodriguez MM, King KA, McLean S, Jiang X. Respiratory syncytial virus upregulates expression of the substance P receptor in rat lung. *Am J Physiol* 1999; 277:L831–40.
- 37 King KA, Hu C, Rodriguez MM, Jiang X, Piedimonte G. Exaggerated neurogenic inflammation and substance P receptor upregulation in RSV-infected weanling rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24:101–7.
- 38 Tripp RA, Barskey A, Goss L, Anderson LJ. Substance P receptor expression on lymphocytes is associated with the immune response to respiratory syncytial virus infection. *J Neuroimmunol* 2002; 129:141–53.
- 39 Konno A, Numata T, Terada N, Hanazawa T, Nagata H, Motosugi H. Role of substance P in the vascular response of nasal mucosa in nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105:648–53.
- 40 Gungor A, Baroody FM, Naclerio RM, White SR, Corey JP. Decreased neuropeptide release may play a role in the pathogenesis of nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 585–90.
- 41 Okamoto Y, Shirotori K, Kudo K et al. Cytokine expression after the topical administration of substance P to human nasal mucosa. *J Immunol* 1993; 151:4391–8.
- 42 Yamamoto S, Kobayashi I, Tsuji K et al. Upregulation of IL-4R by IFN- $\gamma$ : enhanced IL-4 induced eotaxin-3 production in airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004.
- 43 Azuma MA, Szczepanik M, Tsuji RF et al. Early delayed-type hypersensitivity eosinophil infiltrates depend on T helper 2 cytokines and interferon- $\gamma$  via CXCR3 chemokines. *Immunology* 2004; 111:306–17.
- 44 Li H, Chunsong H, Guobin C et al. Highly up-regulated CXCR2 expression on eosinophils in mice infected with *Schistosoma japonicum*. *Immunology* 2004; 111:107–17.

## 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, 非アレルギー性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

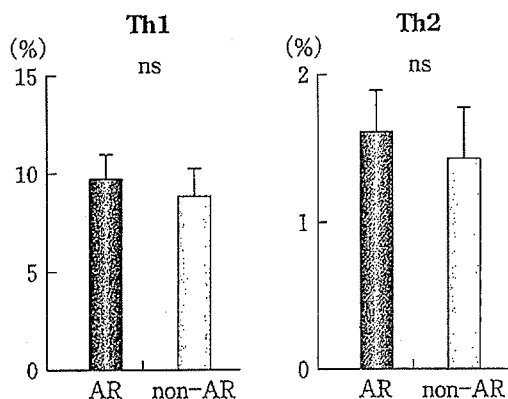


図1 末梢血中のTh1およびTh2細胞の割合<sup>5)</sup>

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: LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>)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PGD<sub>2</sub>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

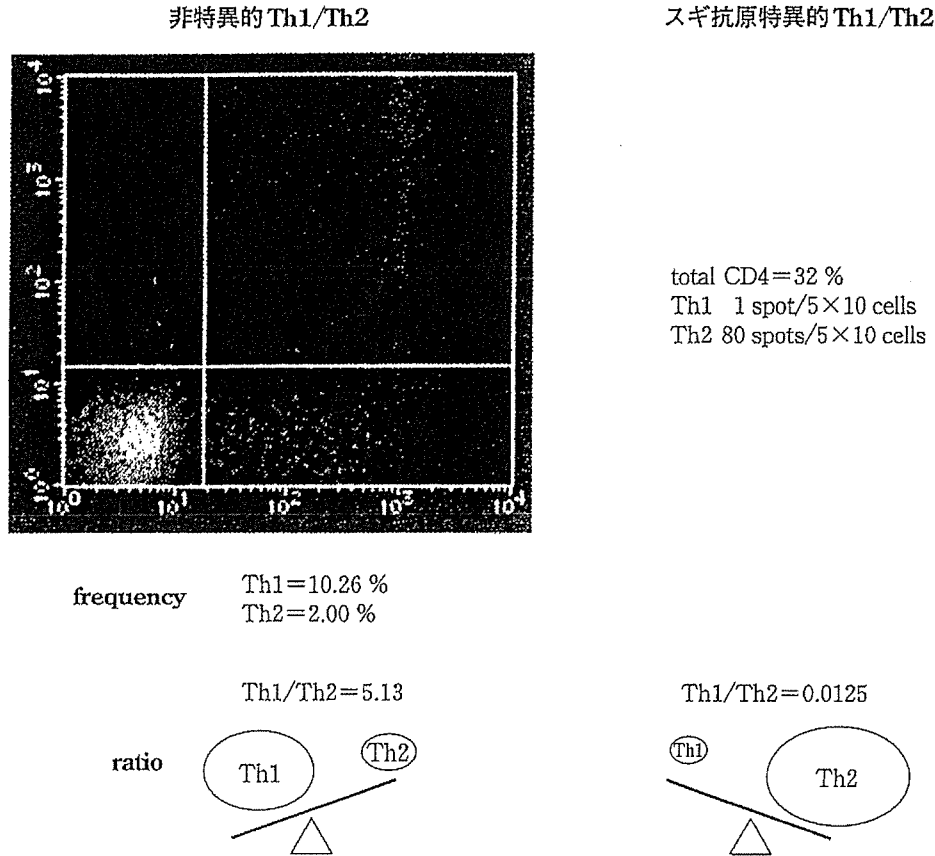


図2 末梢血 CD4 陽性 T 細胞中の Th1/Th2 細胞  
スギ花粉症患者末梢血のスギ花粉特異的 Th1 細胞, Th2 細胞は Th2 細胞が圧倒的に多い。

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妨げるものではなく、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 ② 遊離抑制薬 ①, ② いずれか1つ	くしゃみ・鼻漏型 ① 第2世代抗ヒスタミン薬 ② 遊離抑制薬 ③ 局所ステロイド薬 ①, ②, ③のいずれか1つ 必要に応じて①または②に③を併用する	鼻閉型 くしゃみ・鼻漏型 局所ステロイド薬 ① LTs拮抗薬 ② TXA2拮抗薬 ③ 局所ステロイド薬 第2世代抗ヒスタミン薬 LTs拮抗薬またはTXA2拮抗薬 局所ステロイド薬 ①, ②, ③のいずれか1つ 必要に応じて①または②に③を併用する
		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	必要に応じて点鼻用血管収縮薬を 治療開始時の5-7日間に限って用いる

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 PGD<sub>2</sub> と CRTH<sub>2</sub> 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さ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交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の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.

## リアルタイム花粉モニターを用いた花粉観測の解析

分担研究者 増山敬祐 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科頭頸部外科教授  
研究協力者 松崎全成 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科頭頸部外科講師  
高橋吾郎 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科頭頸部外科助手  
松岡伴和 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科頭頸部外科助手

### 研究要旨

スギ花粉症の患者に第2世代抗ヒスタミン薬あるいは鼻噴霧用ステロイド薬にて初期療法を施行し、鼻噴霧用ステロイド薬による初期療法が本格飛散初期の症状を有意に軽減する効果が確認された。花粉症治療に対する患者満足度を向上させるためには、抗炎症作用に優れた薬剤を早期から使用し、飛散ピーク時にはすみやかに併用療法に移行する治療法の確立が必須であり、今後更なるデータの蓄積を必要とする。

### A. 研究目的

花粉症は本格飛散開始により症状が重症化し患者のQOLが低下する。対策として、飛散開始時における初期療法とともに花粉抗原暴露の回避は、症状の緩和ひいてはQOLの向上に寄与すると考えられる。詳細な花粉情報の提供を目的に、のリアルタイム花粉モニター(KH-3000)およびダーラム型花粉採集器(DS)による花粉観測結果を解析し、山梨大学周辺(甲府市郊外)における詳細な花粉飛散動向を調査した。

### B. 方法

- 1) 2002年～2005年の山梨大学におけるDSによる花粉観測データとKH-3000による計測データ(24時間値)を比較検討した。
- 2) 2005年3月19日と4月9日の山梨大学におけるDSによる1時間ごとの花粉観測データと、KH-3000による計測データ(1時間値)との比較検討を行った。
- 3) スギの飛散のみを認めた日とスギの飛散がヒノキの10倍以上であった日をスギ飛散日、またヒノキの飛散のみを認めた日とヒノキの飛散がスギの10倍以上であった日をヒノキ飛散日として、それぞれのKH-3000計測データの解析を行った。

### C. 結果

1) 2002年、2003年、2005年の山梨大学におけるDSとKH-3000による花粉飛散数の相関係数は、それぞれ $r = 0.7379$ 、 $0.7133$ 、 $0.7297$ と比較的良好な相関が得られた。ちなみに、2002年、2003年、2005年のスギ、ヒノキ科花粉飛散総数はそれぞれ6,166個、1,833個、5,810個/cm<sup>2</sup>であった(DSによる)。一方、2004年は花粉飛散総数132個/cm<sup>2</sup>と例年に比較して極端に少ない年であった。山梨大学周辺における花粉飛散の過去8年間の平均値は2,380個/cm<sup>2</sup>で過去8年間で最低の飛散と言える。2004年における両者の相関係数は $r = 0.2530$ であった。シーズン中は大学病院周辺で大規模な工事が行われていた。休休日である日

曜・祝日における相関係数は $r = 0.5751$ であった。

2) 2005年3月19日と4月9日に、1時間ごとにDSのプレパラートを交換して花粉数をカウントし、KH-3000の1時完治と比較した結果を以下に記す。なお、スギ最大飛散日は3月10日(363.9個/cm<sup>2</sup>)、ヒノキ最大飛散日は4月9日(1,396個/cm<sup>2</sup>)であった。3月19日のスギ飛散のピーク時刻は16時、4月9日のヒノキ飛散のピーク時刻は14時(DSによる)であった。KH-3000によるそれは、19時および13時であり若干のずれが認められたが、1時間値におけるDSとKH-3000の相関は、相関係数 $r = 0.8286$ と良好であった。

3) スギおよびヒノキ科花粉の総飛散数が平均並み以上の年(2002,2003,2005)におけるスギ飛散日およびヒノキ飛散日のKH-3000による計測値の日内変動を検討した。スギ飛散日の計測値は、14時頃から上昇を示し、15時～17時にピークに達し、その後は24時まで徐々に減少するパターンを示した。ヒノキ飛散日のそれは、10時頃から上昇し始め、14時頃ピークに達し、19時頃まで減少するパターンを示した。

### D. 考察

本格飛散期の花粉情報はリアルタイムで送られることに意義があり花粉回避に有用であると思われる。ダーラム型とリアルタイム花粉モニターを用いた4年間の比較検討では、平均的な飛散数以上であれば従来から用いられているダーラム型との相関が強いが、極端に少量の飛散であれば(2004年)その有用性は劣る。さらに少量飛散時には粉塵などのノイズを拾う可能性が大きい。

さらに1時間ごとの検討では、平均的な花粉飛散数以上の年において、スギは午後2時頃から飛散が多くなり午後3時から5時頃にピークとなる傾向がある。一方、ヒノキは午後10時頃から上昇し午後2時頃にピークを迎え午後7時頃までに減少する傾向がみられた。しかしながら、1時間ごとのデータはその時の気象条

件に左右されやすく解釈には注意が必要である。

#### E. 結論

平均的な花粉飛散が予測される年では、リアルタイム花粉モニターによる本格花粉飛散期の計測は有用である。各地域ごとに、リアルタイム花粉飛散の観測を経時的に行いそのデータを蓄積していけば、本格飛散時期における花粉飛散ピーク時刻をある程度推測でき、花粉の回避指導に役立てることが可能と考える。しかしリアルタイムの正確な花粉数計測は現状の機器では限界がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

松崎全成、高橋吾郎、増山敬祐ほか：花粉症疫学調査における病診連携について-山梨県での取り組み-。耳鼻咽喉科免疫アレルギー 24 (1) : 11-16, 2006.

増山敬祐：花粉症に対する鼻局所ステロイド薬の進歩とエビデンス。アレルギーの臨床 26 (2) : 39-45, 2006.

##### 2. 学会発表

欧陽日暉、上條篤、遠藤周一郎、岡本篤司、松岡伴和、増山敬祐：好酸球性急性副鼻腔炎患者におけるCysLT1RとCysLT2Rの発現。第45回日本鼻科学会学術講演会、2006

松崎全成、高橋吾郎、増山敬祐 他：花粉症患者の鼻噴霧用ステロイド薬に対する意識調査-花粉症アンケートから-。第24回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、2006

高橋吾郎、松崎全成、増山敬祐 他：リアルタイム花粉モニター (KH-3000) による花粉観測-甲府市郊外における観測-。第24回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、2006

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働省科学研究費補助金（免疫・アレルギー研究事業）  
研究報告書

リアルタイムモニター飛散数と現状の治療による QOL の関連性の評価研究と花粉症根治療法の開発  
スギ花粉症に対する舌下免疫療法（1年目の中間結果）

分担研究者 後藤 稔 日本医科大学付属千葉北総病院耳鼻咽喉科 講師  
大久保 公裕 日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科 助教授

### 研究要旨

スギ花粉症は国民の約 13% が症状を有する疾患で、近年増加傾向にある。花粉が飛散する時期には、日常生活の支障度が高まり QOL が低下する。免疫療法はアレルギー疾患を長期寛解や治癒に導ける唯一の方法と考えられているが、致死的な副作用を起こす危険性があり、一般には普及していない。舌下免疫療法は副作用がなく、海外の二重盲検比較試験で有効性が証明されている。今報告ではスギ花粉症に対して舌下免疫療法が有効かどうか、プラセボを対照として二重盲検比較試験を行った。

#### A. 研究目的

スギ花粉症の有症率は、国民の約 13% に及ぶと言われている。I 型アレルギー疾患の典型であり、治療の基本はアレルゲンの除去・回避だが、スギ花粉から完全に逃れることはできない。現在最も一般的な治療は薬物療法だが、これは対症療法に過ぎない。花粉症を治癒に導く方法は、唯一免疫療法だけである (IT、immunotherapy)。現行の IT の最大の問題点である副作用を減少させるために、欧米ではいくつかの代替免疫療法が試みられている。特に舌下免疫療法 (SLIT, sublingual immunotherapy) は二重盲検比較試験で有効性が証明され、ヨーロッパではすでに実用化も始まっている。SLIT で大量の抗原を口腔粘膜から吸収させると、治療効果があり、副作用の危険性も極めて少ないといわれている。注射を必要としないので通院が不要になり、多忙な患者でも治療できる。本邦でも SLIT が実用できれば、多くのスギ花粉症患者が副作用もなく根治的治療を行うことが可能になると期待されている。

#### B. 方法

2006 年の花粉飛散季節中に、症状日記、QOL 質問表を用いて舌下免疫療法の治療効果を二重盲検比較試験によって検討した。抗原エキスを舌下に約 2 分間保持し、その後吐き出すようにした (舌下吐き出し法; sublingual spit)。IRB の承認を得て、インフォームドコンセントを得られた患者 79 人について、2005 年の 10 月より新規に治療を開始した。今回の研究は 2006 年と 2007 年の 2 シーズンにわたり治療を継続し、症状の変化、副作用の有無を評価する計画である。本報告書では、二重盲検性は保ったまま第三者によってキーオープンした中間結果について報告する。QOL の評価は、日本アレルギー性鼻炎 QOL 標準調査票 2002 年度版 (JRQLQ No.1) を用いた。治療エキスは鳥居

薬品社製の標準化スギ花粉抗原エキスをを用いた。

2005 年にエントリーした症例は、女性 37 人、男性 42 人 (平均年齢 44.5 歳) の 79 人が参加した。病型分類では、くしゃみ・鼻漏型 29 人、鼻閉型 16 人、充全型 34 人である。このうち実薬が 43 例、プラセボが 36 例だった。

#### C. 結果

2006 年東京都千代田区のスギ花粉飛散数は 1048(個/cm<sup>2</sup>)で、過去 10 年間平均の 4 分の一程度、2005 年の 10,625(個/cm<sup>2</sup>)に比べるとほぼ 10 分の一の飛散数しかなかった。(東京都福祉保険局のデータ)。鼻症状、重症度スコア、symptom medication score について 2 群の比較を行ったが、両群ともに今シーズンは軽症程度の症状しか発現せず有意差を認めなかった (図 1,2,3)。QOL 評価においても同様で、2 群の差を認めなかった (図 4)。

2006 年は花粉飛散数が極めて少なかったため、プラセボ群でも軽症にしか鼻症状が発現せず、このような花粉飛散の少ない年では、新しい治療法の有効性を比較することは困難であるといえるだろう。今研究では 2007 年まで治療を継続し、症状観察を続行する計画なので、2007 年シーズンでの結果が期待される。なお、現在のところ副作用の発現は、口内のしびれ感や違和感以外に発生していない。

#### D. 考察

免疫療法はアレルギー疾患の唯一の根治的治療法であるが、アナフィラキシーショックを起こす危険性がある。致死的なショック反応は 200 万回の注射に 1 回の頻度に発生するといわれており必ずしも高率とはいえないが、このことが免疫療法の普及を妨げているのは事実であろう。このような重大な副作用を減らすためには、ショックを起こさない治療エキスの開発や治

療法の改良が必要である。

今後は多くの症例の結果を集積し、舌下免疫療法の長期的な効果の評価や作用メカニズムを解明することが重要な課題である。

### E. 結論

今後は SLIT の長期的な効果の評価し、多施設で症例を検討することによって、作用メカニズムの解明や治療スケジュールの確立をしなければならない。対症療法である薬物療法に頼るのではなく、SLIT を含めた IT によって患者を治癒に導くことが将来のアレルギー治療の進むべき方向であると考えている。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 学会発表

- 第 107 回日本耳鼻咽喉科学会総会 一般演題「スギ花粉症に対する舌下免疫療法」 後藤穰
- 第 56 回日本アレルギー学会総会 (シンポジウム 5 アレルギー疾患における免疫療法の展望)「スギ花粉症に対する舌下免疫療法の二重盲検比較試験」 後藤穰

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

□ 実薬      ■ プラセボ

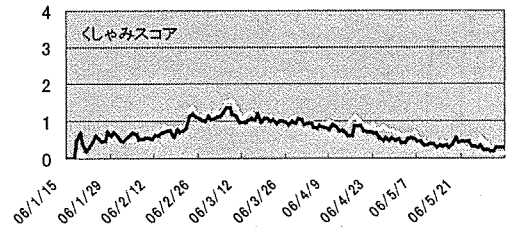


図1 くしゃみの変化 (2006年)

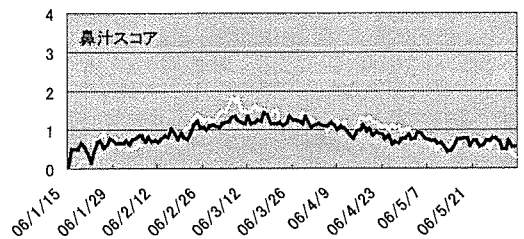


図2 鼻汁の変化

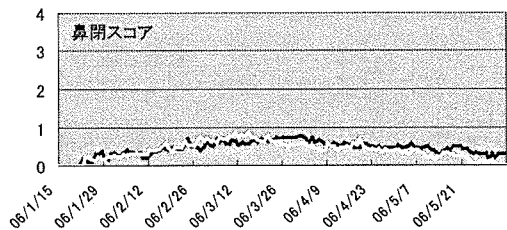


図3 鼻閉の変化

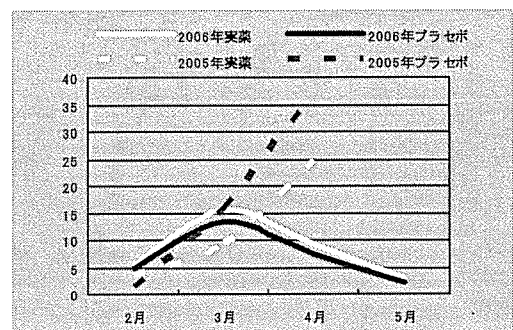


図4 QOL の変化(2005年と2006年の比較)

# 花粉症の薬物療法

後藤 穰

ごとう みのる：日本医科大学千葉北総病院 耳鼻咽喉科

## ● はじめに

スギ花粉症を代表とするI型アレルギー性鼻炎の治療では、①抗原除去・回避、②薬物療法、③手術、④免疫療法の四つの柱がある。個々の症例によってこれらを組み合わせ、十分な効果を引き出すことが日常診療において重要である。免疫療法が根治的治療と位置づけられているのに対し、薬物療法や手術療法は対症療法であるので、病態の根源や疾患の自然経過に介入しているわけではない。

## ● 花粉症の薬物療法

鼻アレルギー診療ガイドライン2005年版(改定第5版)<sup>1)</sup>には、従来は通年性アレルギー性鼻炎だけだったが、花粉症に対しても重症度に応じた治療法の選択が示された(表1)。初期療法についての記述や点眼薬について記載されているところが新しい。原則的には、軽症例は単剤治療、中等症以上になると内服薬と鼻噴霧用ステロイドの併用が推奨されている。ガイドラインでは、重症度と病型を組み合わせることによって、どの薬物(受容体拮抗薬)を選択するのかを示している。また、患者のニーズに応じてそれぞれの薬剤の特徴を生かした処方を考える(表2)。

### 1 初期療法

初期療法はすでに日常診療でも広く行われている治療で、花粉が本格飛散する前から薬物療法を開始する。薬物の効果が安定するまでに、数日から1~2週間必要とすることを補う意味

もある。少量の抗原量(花粉数)でもひどい症状が出る感受性の高い患者には、とくに有効である。実際には、花粉飛散開始日(関東では2月上旬)以前にもスギ花粉は少量ながら飛散し始めているので、ごくわずかな花粉によっても引き起こされているアレルギー反応を、早期から鎮静化しようとするものである。使用薬剤は遊離抑制薬、第二世代抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬のうちいずれかを選ぶ。抗プロスタグランジンD<sub>2</sub>・抗トロンボキサンA<sub>2</sub>薬は、他の薬剤に比較して肝機能障害の発生頻度が高く、投与する場合は慎重を期する必要がある。

### 2 軽症【くしゃみ発作、鼻をかむ回数が5回以下、鼻閉は口呼吸がない程度】

軽症例では、病型による薬剤の変更は必要ない。すでに花粉により鼻粘膜のアレルギー反応が惹起されているので、肥満細胞から遊離されてくるヒスタミンをブロックする必要がある。また花粉の飛散が本格的になることは明白なので、症状に応じて鼻噴霧用ステロイドを併用してもよい。

### 3 中等症【くしゃみ発作、鼻をかむ回数が6~10回、強い鼻閉があり口呼吸がときどきある】

中等症以上の重症度になると、病型を考慮した薬剤の選択が重要である。抗ヒスタミン薬に頼りすぎた従来の処方ではなく、効果的に受容体拮抗薬を選択すべきである。くしゃみ・鼻漏型では、抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイドでよいが、鼻閉型では抗ロイコトリエン薬の併

表 1 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択 (鼻アレルギー診療ガイドライン 2005 年版より)

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	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型
治療	①遊離抑制薬 ②第2世代抗ヒスタミン薬 ③抗LTs薬	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②鼻噴霧用ステロイド薬	第2世代抗ヒスタミン薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬	抗LTs薬 + 鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用ステロイド薬 + 抗LTs薬 + 第2世代抗ヒスタミン薬  必要に応じて点鼻血管収縮薬を治療開始時の7~10日間に限って用いる 鼻閉がとくに強い症例では経口ステロイド薬を4~7日間処方でも治療開始することもある
	①, ②, ③のいずれか一つ	①と点眼薬で治療を開始して、必要に応じて②を追加				
			点眼抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬		点眼抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬またはステロイド薬	
					鼻腔形態異常を伴う例では手術	
			特異的免疫療法			
			抗原除去・回避			

表 2 薬剤の特徴 (鼻アレルギー診療ガイドライン 2005 年版より一部改変)

<第二世代抗ヒスタミン薬>

- ①中枢抑制、抗コリン作用などの副作用が少ない
- ②全般改善度はややよい
- ③鼻閉に対する効果がややよい
- ④効果がマイルドなため発現が遅く持続が長い
- ⑤連用により改善率が上昇する

<ロイコトリエン受容体拮抗薬>

- ①鼻粘膜の容積血管拡張や血管透過性を抑制し鼻閉を改善する
- ②鼻閉に対する効果は第二世代抗ヒスタミン薬よりも優れる
- ③好酸球浸潤や鼻汁分泌を抑制し、くしゃみ、鼻汁を改善する
- ④効果発現は内服開始後1週で認められ、連用で改善率が上昇する

<鼻噴霧用ステロイド薬>

- ①効果は強い
- ②効果発現はやや早い
- ③副作用は少ない
- ④鼻アレルギーの3症状に等しく効果がある
- ⑤投与部位のみ効果が発現する

用をすべきである。抗ロイコトリエン薬は、近年喘息でも汎用される薬剤で、好酸球浸潤を制御することが知られている。鼻粘膜では、抗原誘発によって早期に鼻汁中の好酸球が増加することが知られている。好酸球炎症によって鼻粘膜血管(細静脈)が拡張し、鼻閉の病態形成に関与している。抗ロイコトリエン薬を有効に使用し、QOLの悪化に影響しやすい鼻閉を抑制することが大切である。

- 4 重症・最重症【重症はくしゃみ発作、鼻をかむ回数が11~20回、口呼吸がかなりある鼻閉。最重症はくしゃみ発作、鼻をかむ回数が21回以上、鼻閉は1日中完全に詰まった状態】

くしゃみ・鼻漏型では、中等症症例と同様で、鼻噴霧用ステロイド薬と第二世代抗ヒスタミン薬の併用が必要である。第二世代抗ヒスタミン薬は多くの薬剤が上市されており、投与回数、眠気の出にくさ、薬価、相互作用の頻度などにおいて、それぞれ特色をもっている。

鼻閉型では、鼻噴霧用ステロイド薬と抗ロイ

表 3 妊婦へのアレルギー性鼻炎用薬剤投与のリスク（鼻アレルギー診療ガイドライン 2005 年版より）

一般名	商品名	オーストラリア基準	FDA 基準
<b>抗アレルギー薬（内服）</b>			
d-マレイン酸クロルフェニラミン	ポララミン	A	B
d-マレイン酸クロルフェニラミン	アレルギン	A	B
塩酸ジフェンヒドラミン	ベナ、レスタミン	A	B
塩酸シプロヘプタジン	ペリアクチン	A	B
塩酸トリプロリジン	ベネン	A	C
フマル酸クレマスチン	タベジール	A	C
テオクル酸ジフェニルピラリン	アギール、プロコン	B2	
ロラタジン	クラリチン	B1	B
塩酸セチリジン	ジルテック	B2	B
塩酸フェキソフェナジン	アレグラ	B2	C
アンレキサノクス	ソルファ		B
塩酸エピナスチン	アレジオン		C
塩酸アゼラスチン	アゼプチン		C
フマル酸ケトチフェン	ザジテン		C
ペミロラストカリウム	アレキサール、ペミラストン		C
<b>鼻噴霧用薬</b>			
プロピオン酸ベクロメタゾン	アルデシン AQ ネーザル、リノコート	B3	C
プロピオン酸フルチカゾン	フルナーゼ	B3	C
クロモグリク酸ナトリウム	インタール		B
アンレキサノクス	ソルファ		B
フマル酸ケトチフェン	ザジテン		C

コトリエン薬および第二世代抗ヒスタミン薬の3剤を併用する。それでも軽快しない鼻閉には、点鼻血管収縮薬の投与や経口のステロイド薬の頓用で対処する。血管収縮薬は、漫然と使用しないことが重要である。血管収縮薬を連用すると、鼻粘膜の $\alpha$ 受容体を減少させ、結果的には鼻粘膜腫脹が高度になってしまう（薬剤性鼻炎）。この段階になると、患者はますます血管収縮薬を乱用するようになり、悪循環に陥ってしまう。また内服のステロイド薬も、1週間程度に処方制限することが大切である。長期使用する場合は、副作用の発現に常に注意しなければならない。副腎機能の低下を起こしたり、満月様顔貌になったり、とくに高齢者では骨粗鬆症などの副作用が発現しやすいので注意する。

#### ● ステロイド薬について

ガイドラインで推奨されているステロイド薬は局所ステロイド、すなわち鼻噴霧用のステロ

イド点鼻薬である。これらの作用は強力であり、効果発現も早い。生物学的活性が1%未満で<sup>2)</sup>、全身性の副作用発現はほとんどなく、多くは鼻粘膜局所の有害事象のみである。一方、鼻アレルギー領域においても、内服のステロイド薬と抗ヒスタミン薬の合剤（セレスタミン<sup>®</sup>）が一般医家には汎用される傾向にある。しかし、ガイドラインで使用の制限がされているように、花粉症の場合は症状がきわめて重症な時期に限定して、1~2週間程度に限って投与すべきである。

また、花粉症治療においては「注射1本で治す」と謳った方法が乱用されている。これは筋注用ステロイド薬を使用するもので、数ヵ月間効果が持続するといわれている。薬剤の適応症には花粉症が記載されているので、決して間違った使用ではないが、問題は副作用の内容や投与薬品名について何の説明もないまま注射されていることがあまりにも多い点である。治療



効果についても、エビデンスが乏しく、実は不明である。他の治療法を行わず、噂だけでこの治療が最善だと思い込んでしまう患者もおり、社会問題化しているといっても過言ではない。注射部位の陥凹や全身性の副作用のため、訴訟問題化するケースもあり、慎重に選択しなければならぬ治療法である。

#### ● 薬物相互作用

花粉症の治療薬は、多くの症例では1月後半頃から5月はじめまで3ヵ月超の投与期間になる。他の合併症をもつ患者も多く、薬物相互作用についても注意する必要がある。今回のガイドラインの改訂にあたっては、5ページにわたり詳細に記述されている。

#### ● 妊婦への使用

妊婦については、原則的には妊娠4ヵ月半までは内服薬を使用しない。それ以降でもできるだけ局所薬だけを使用すべきと考えられている。しかし、局所薬も作用メカニズム的には安全性が高いと考えられているが、安全性を裏付

ける十分なデータが揃っていない。古くから使用している薬剤を使用することが、経験的にはもつとも妥当な処方になる(表3)。

#### ● おわりに

スギ花粉症は近年増加傾向にあり、患者も多くの情報を簡単に手に入れることができる。耳鼻咽喉科、アレルギー科以外の診療科でも、春になると花粉症治療を行うことも多いだろう。患者の主訴や発症時期から診断は容易と考えがちだが、正確な診断をするために必要な検査はすべきである。とくに小児の場合は重複感作例も多いし、他のアレルギー疾患との関連も考慮すべきである。薬物療法については、患者のニーズに合った処方薬を選択し、副作用についても十分な説明を怠らないようにすべきである。

#### 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 通年性鼻炎と花粉症 2005年版(改定第5版). ライフ・サイエンス; 2006.
- 2) Daley-Yates PT, et al. Br J Clin Pharmacol 2001; 51:103-5.

# 小児花粉症患者の治療

A treatment for pediatric pollinosis

日本医科大学付属千葉北総病院 耳鼻咽喉科

ごとう みのる  
後藤 穰

Key words : スギ花粉症、ガイドライン、薬物療法、免疫療法

## Abstract

スギ花粉症は近年増加傾向にあり、患者の低年齢化も進んでいる。小児の花粉症患者は、他の感染症（ウイルス感染、細菌による副鼻腔炎）やアレルギー疾患のために典型的な症状を呈することは少ないので、症状や鼻内所見からどの病態が主に症状を呈しているのか、まず何を治療すべきか慎重に診断すべきである。治療の基本は、成人と同様に薬物療法が中心となり、免疫療法や手術療法を組み合わせる。また、小児の訴えは過小評価されやすいので、親からの情報や理学所見、検査結果を総合的に把握して診療することが重要である。

## はじめに

スギ花粉症を代表とするI型アレルギー疾患は近年増加傾向にあり、特にスギ花粉症では、患者の低年齢化も顕著であるといわれている。小児の花粉症患者は、成人に比較すると通年性鼻アレルギーの合併や副鼻腔炎の合併によって症状が修飾され、典型的な症状を呈することは少ない印象を受ける。経過によって、アレルギー症状が前面に現われる時期もあれば、感染症の治療を優先すべき時期もある。したがって、鼻症状や鼻内所見からどの病態が主に症状を呈しているのか、慎重に診断し、治療すべきである。

## 1. 小児花粉症患者の推移

スギ花粉症は小児においても増加傾向を示している。大久保らによる全国調査では、3歳から5歳で4.5%、6歳から9歳で10.5%、10歳から12歳で12.1%、13歳から15歳で15.1%の有病率だった。成人では、これからもスギ花粉症が増加すると予測されており、小児においても増加することが想像されている。

## 2. 小児花粉症の特徴

小児の鼻炎症状の診断、病態の理解は成人よりも複雑なことが多い。小児では、ウイルス感染に伴い水性鼻汁が出ることも多く、副鼻腔炎によって粘膿性鼻汁が混在したり、ハウスダスト（ダニ）による通年性鼻アレルギーを合併したりする症例も多い。特に、副鼻腔炎による鼻汁は、アレルギー治療に用いる抗ヒスタミン薬の作用によって、鼻汁が副鼻腔から排出されにくくなる危険性があり、時期によって何を優先して治療するか判断すべきである。

症状の訴えが本人から正確に得られることは少なく、親の観察が重要な情報になる。また、かゆみのために鼻の下を擦ったり (allergic salute)、眼の下を掻いたり (allergic shine) することによって皮膚に特徴的な所見を呈することもあり診断に有用である。

表1 小児適応のあるアレルギー性鼻炎治療薬

	一般名	剤形
第二世代 抗ヒスタミン薬	フマル酸ケトチフェン	シロップ ドライシロップ
	メキタジン	シロップ 細粒
	塩酸エピナスチン	ドライシロップ
化学伝達物質 遊離抑制薬	トラニラスト	細粒 ドライシロップ
	ベミロラストカリウム	ドライシロップ
鼻噴霧用 ステロイド薬	フルチカゾン	点鼻液

### 3. 小児花粉症の治療

#### 1) 薬物療法

小児の花粉症に対して適応のある薬剤は、化学伝達物質遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、鼻噴霧ステロイドなどである。成人で使用できる抗ロイコトリエン薬、抗トロンボキサン薬は小児適応がない。喘息で使用できても鼻炎に適応がないアレルギー治療薬もあるので注意する(表1)。

成人の使用指針と同様に、重症度と病型によって使用薬剤の選択をする。小児の場合は、問診による重症度診断が難しいケースも多く、重症度分類よりも病型を重視すべきである。くしゃみ、鼻漏型の場合は、抗ヒスタミン薬や化学物質遊離抑制薬を使用し、鼻閉型では鼻噴霧ステロイドを使用する。成人と比較し、副作用に対する訴えが少なく、抗ヒスタミン作用、抗コリン作用などによる有害事象に気づきにくい。保護者にも副作用の種類、特徴を説明し、診察時に上手く問診することが重要である。眠気、口渇などは小児でも発生するはずだが、小児の発生頻度は少ない結果である。

#### 2) 免疫療法

我々の施設では、皮内テストができる年齢、

すなわち、5～6歳以上からアレルギー性鼻炎に対して免疫療法(減感作療法)を行っている。花粉症単独で治療を開始する症例は少なく、ハウスダストと同時に行っている症例がほとんどである。海外の論文では、小児に早期から花粉症に対して免疫療法を行うと(早期介入)、その後のアレルギー疾患の発症を予防する効果があると言われている<sup>2)</sup>。この分野は日本でのエビデンスは少ないが、免疫療法の新しい意義であると言えるだろう。

#### 3) 手術療法

レーザー手術以外の手術療法は、成人の場合よりも適応を厳格に診断すべきである。レーザー手術は外来でも簡便に行え、局所麻酔で可能なので、小児に対しても十分施行できる。しかし、鼻腔の狭い症例やわずかでも痛みには行えられない症例には行うことが困難である。やはり、薬物療法が無効であったり、副作用のため投与できない症例や免疫療法をできない症例に対して、第二、第三の治療の選択枝となる。

おわりに

スギ花粉症を代表として、小児でも花粉症患者が増加している傾向がある。自覚的症状からは、ごく軽症に過ぎない例でも、鼻鏡検査をすると鼻粘膜の腫脹が非常に高度で、理学的検査と症状の乖離が存在することも多い。症状に惑わされずに、鼻鏡、X線検査、血液検査などを総合的に診断し、病型や重症度の診断の精度を高める工夫が重要である。

文献

- 1) K. Okubo, M. Gotoh and M. Okuda. Prevalence of Japanese cedar pollinosis in children aged under 15 years throughout Japan. *Clin Exp All Rev* ; 4:31-34, 2004
- 2) Christian Möller, Sten Dreborg, Hosne A. Ferdousi, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal Rhinconjunctivitis (the PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol*;109:251-6, 2002

# スギ花粉症に対する アレルゲン特異的 免疫療法の現状と問題点\*

後藤 穰\*\*  
大久保 公裕\*\*\*

**Key Words :** Japanese cedar pollinosis, antigen specific immunotherapy, sublingual immunotherapy

## はじめに

スギ花粉症は1964年の齊藤ら<sup>1)</sup>の報告以来、約40年に及ぶ歴史のある疾患である。今やその有病率は10~15%の高い率と言われており<sup>2)</sup>、まさに国民病と言っても過言ではない。戦後のスギ、ヒノキの植林政策の結果、抗原である花粉が増加していることや、西洋化した社会環境の変化や大気汚染が増加の原因であると考えられている。

鼻アレルギーの代表疾患であるスギ花粉症は、I型アレルギーの典型なので患者は抗原(スギ花粉)がなければ症状は出ない。つまり、抗原回避・除去が治療の大原則であることには疑いの余地がない。しかし、北海道、沖縄を除く大部分の日本ではスギ林がどこにでもあり、飛散距離が長いのでどこにいてもスギ花粉に曝露されてしまうので、抗原回避は困難である。

約20年前から抗ヒスタミン薬は第二世代が主流となり、副作用が少なく、コンプライアンスの良い薬剤が多く市販されるようになってきた。その結果、薬物療法、とくに第二世代抗ヒスタ

ミン薬による花粉症治療が一般的になっている。しかし、ここで問題なのは、薬物療法は対症療法であるという認識が、患者だけでなく医療者側にも少ないということである。疾病の治療を考えると、対症療法よりも予防や原因治療がより重要であり、病態メカニズムを考慮した根治的治療であるべきである。免疫療法は、アレルギー治療において、唯一治癒を期待できる根治的治療であるが、近年の日本ではあまり日の目をみない治療になってしまっている。

## アレルギー治療における 免疫療法の位置づけ

### 1. 免疫療法の歴史

免疫療法の歴史は、1911年のNoonがLancetに報告したのが始まりである<sup>3)</sup>。花粉から抽出した抗原エキスを治療に用いていた点は、現在の方法と変わっていない。免疫療法の基本は、このような経験的な手法によって見出された。現代では、いくつかの治療エキスは標準化され、含有抗原量が正確になった点は改良されているが、約100年前から免疫療法はほぼ同様の手法で行われている。

### 2. 作用機序

I型アレルギーの病態では、患者が抗原に曝露されると抗原と特異的IgE抗体が結合し、IgE受

\* Recent issues and problems of allergen immunotherapy for Japanese cedar pollinosis.

\*\* Minoru GOTOH, M.D.: 日本医科大学付属千葉北総病院耳鼻咽喉科(〒270-1694 千葉県印旛郡印旛村鎌苅1715); Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, Chiba-ken 270-1694, JAPAN

\*\*\* Kimihiro OKUBO, M.D.: 日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科