

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

**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**

平成19年度 総合研究報告書

主任研究者 大久保 公裕

平成20年(2008)年3月

目 次

I. 総合研究報告

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 大久保公裕	1
自動花粉測定器の問題点とその改善に向けての検討 岡本美孝	7
Side-by-side comparison of automatic pollen counters for use in pollen information systems Jean-Jacques Delaunay, et al	9
小児の花粉症 岡本美孝	15
スギ花粉症QOLに関する研究 後藤 穰	20
アレルギー性鼻炎 後藤 穰	22
スギ花粉症に対する舌下免疫療法 後藤 穰, 他	27
花粉症の総合的診療 (1) - 私は花粉症です! - 後藤 穰	32
花粉症の総合的診療 (2) - 花粉症はスギだけ? - 後藤 穰	37
抗原特異的免疫療法のEBM 後藤 穰	41
経口薬物療法 後藤 穰	47
ベシル酸ベポタスチンOD錠によるスギ花粉症の症状抑制効果 橋口一弘, 他	52
スギ花粉症に対する経年的な舌下免疫療法と丸山ワクチン免疫療法の臨床研究 大久保公裕	62
Omalizumab is more effective than suplatast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis T. Nagakura, et al	64
Preliminary Study on Japanese Cedar Pollinosis in an Artificial Exposure Chamber (OHIO Chamber) Kazuhiro Hashiguchi, et al	73
システイニルロイコトリエン受容体拮抗薬モンテルカストナトリウムの 通年性アレルギー性鼻炎に対する12週間長期投与試験 大久保公裕, 他	79
スギ・ヒノキ花粉飛散の実際と花粉症の臨床 大久保公裕	89

特異的免疫療法による抗原特異的メモリーT細胞の変化について 松岡伴和, 他	95
免疫療法の作用機序 中井義紀	98
スギ花粉症に対する舌下免疫療法 後藤 穰, 他	102
気管支喘息におけるアレルゲン免疫療法 永田 真	107
実地医家の皮内注射による免疫療法への評価 大西正樹	110
抗IgE抗体療法 -基礎から臨床まで 大久保公裕	115
アレルギー性鼻炎とQOL 大久保公裕	119
免疫療法の治療効果と臨床評価方法の研究 湯田厚司	125
スギ花粉症に対する免疫療法のヒノキ科花粉症への効果 湯田厚司, 他	128
小児アレルギー性鼻炎の疫学と特殊性 湯田厚司	133
当科におけるスギ花粉症に対する舌下免疫療法 -小児例を中心に- 湯田厚司	139
スギ花粉症に対する免疫療法のヒノキ科花粉症への治療効果 鈴木あゆ美, 他	146
スギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法の花科飛散総数による医療経済効果 -医療費による直接経費からの検討- 湯田厚司, 他	152
スギ抗原特異的メモリーT (IL-4, IL-5, IL-10) 細胞の季節変動に関する研究 増山敬祐	158
Nasal Immunologic Reactivity, Rhinitis, and Polyps Takeru Ishikawa, et al	160
アレルギー性鼻副鼻腔炎 増山敬祐	172
花粉症の治療ガイドラインと評価 増山敬祐	178
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 増山敬祐	185
抗原特異的免疫療法について 増山敬祐	192

スギ花粉症のデータベース作成とスギ花粉曝露による血清中蛋白の変動に関する 検討	
藤枝重治	199
花粉症に対するDNAワクチン療法	
大澤陽子, 他	202
Expression of Syk is associated with nasal polyp in patients with allergic rhinitis	
Yuki Hamajima, et al	207
スギ特異的免疫療法 of Cry j 1 および cha o 1 特異的 IL-5 産生への効果	
岡野光博	215
Histamine H4 receptor agonists have more activities than H4 agonism in antigen- specific human T-cell responses	
Yuji Sugata, et al	217
Glycoform Analysis of Japanese Cypress Pollen Allergen, Cha o 1 : A Comparison of the Glycoforms of Cedar and Cypress Pollen Allergens	
Yoshinobu Kimura, et al	227
CRTH2 Plays an Essential Role in the Pathophysiology of Cry j 1-Induced Pollinosis in Mice ¹	
Rie Nomiya, et al	234
アレルギー性鼻炎の新しい治療薬開発の現状	
-免疫療法薬を中心に-	
岡野光博	244
小児スギ・ヒノキ花粉症に対するレーザー手術の効果とQOL評価	
および通年性アレルギー性鼻炎にたいするラジオ波凝固装置の効果	
久保伸夫	252
II. 調査概要	257

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)

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

主任研究者	大久保公裕	日本医科大学耳鼻咽喉科助教授
分担研究者	岡野光博 岡本美孝 久保伸夫 後藤 穰 藤枝重治 増山敬祐 湯田厚司	岡山大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科准教授 千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教授 関西医科大学男山病院耳鼻咽喉科助教授 日本医科大学耳鼻咽喉科講師 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科教授 山梨大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科教授 三重大学耳鼻咽喉科講師
研究協力者	米倉修二 吉江うらら D Jean-Jacques 松崎全成 松岡伴和 遠藤周一郎 安枝 浩 横田匡彦 山田武千代 高橋 昇 大沢陽子 玉利真由美 坂下雅文 野口恵美子 牧野友香 竹中 洋 伊藤加奈子	千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学助手 千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学医員 東京大学大学院工学系研究科機械工学専攻助教授 山梨大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科准教授 山梨大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師 山梨大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科講 独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター ウェザー・サービス株式会社 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科助手 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科医員 理化学研究所遺伝子多型研究センター 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科大学院生 筑波大学人間総合科学研究科人類遺伝学講師 筑波大学人間総合科学研究科人類遺伝学大学院生 大阪医科大学耳鼻咽喉科教授 大阪医科大学耳鼻咽喉科大学院生

研究要旨

社会問題となっているスギ花粉症において現在注目されている花粉飛散の調査方法であるリアルタイムモニターと治療法との関連性の研究を行った。リアルタイムモニターはまだ現状ではSPMなどの問題もあり、治療法に応じたQOL改善との直接的な関連性は無かった。しかし、QOLや症状の推移を把握するにはリアルタイムモニターの値は有用であった。

スギ花粉症の新しい治療法しかも根治療法の開発はその疾患の低年齢化や罹病人口の増加から急務であり、我々は舌下免疫療法の検討を多施設により行った。RCTでは2年目の効果は明らかにならなかった。2年目の投与抗原量が1年目より減少したためと考えられた。しかし舌下免疫療法の分担研究者個別での調査によれば経年的効果は良好であり、舌下免疫療法や丸山ワクチン併用アジュバント免疫療法など、今後さらに新規治療法について検討する必要がある。

A. 研究目的

スギ花粉症は、日本特有の花粉症で国際的に見ても罹病人口の多い疾患のひとつであり、その有病率は10~20%にもおよぶ。このスギヒノキ花粉症患者

者のQOLが花粉飛散季節に障害される事は既に報告した。また鼻や眼の以外の症状も出現し、鼻や眼の症状のやや重い以上の症例では、女性に男性より皮膚の痒みの症状が多く認められた。また気道の症

状はのどの症状と相関し、花粉症における全身への影響は鼻症状では鼻閉に相関することが分かった。この鼻や眼以外の症状でも初期治療をすると飛散期からの治療より効果を示した。このスギ花粉症に対し、国民に多くの予防や治療の情報が必要である。我々研究班が設置したリアルタイムモニターをうまく活用するためには、リアルタイムモニターが示す飛散花粉量と患者のQOLや各種の治療に対する満足度の評価が必要であり、一昨年度より検討を始めた。これにはリアルタイムモニター（自動花粉測定器）の性能の評価が必須であり、引き続き行っている。さらにリアルタイムモニターの花粉尘散数とどの程度QOLの障害が相関するか検討を続けている。新しい治療法の検討では今まで皮下注射による抗原特異的免疫(減感作)療法しかなかった根治的な花粉症の治療法を基礎的に研究した昨年度までの研究を進歩させる。今年度からは医師主導による舌下免疫療法の臨床試験として2005年秋から始まった試験の2006年、2007年の経年的効果について研究する。また現在行われている皮下注射による免疫療法の効果を検証する基礎的研究や今後の舌下免疫療法の有効性の評価にも適応できるように評価方法などの臨床的研究を行った。花粉症症状抑制のための新しい丸山ワクチンアジュバント免疫療法を実際に花粉症患者に対して実施し始め、2008年度の評価を待つ。

B. 方法と結果

1. 花粉症のリアルタイムモニターとQOLの関連性の研究(大久保、岡本)

降雪や黄砂の影響が少なく、測定全粒子数と花粉測定数の両値の表示が可能な神栄を用いて検討した。千葉市及び成田市での空中浮遊粒子を花粉と識別してしまう誤認率を算出し、花粉見逃し率から新たな補正マトリックスを作成した。本年1月の花粉誤認識率は、千葉市で0.065、成田市で0.064であった。自動花粉測定器による本年の花粉尘散値とダラム法による花粉カウント数との相関は、千葉市で0.50、成田市で0.76と千葉市では低値、成田市では高値を示した。千葉市、成田市でのそれぞれの新マトリックスを用いた補正の結果、ダラム法による結果との相関は千葉市では0.77、成田市では0.80と特に千葉市で高い改善がみられた。2005年、2006年の同様なダラム法による飛散測定との相関も新マトリックスを用いることで改善がみられた。また日本アレルギー性鼻炎QOL標準調査票(2002年度版)JRQLQ No.2を用いてQOLを調査した。調査対象はスギ花粉症飛散期に耳鼻科外来(全国24施設)を受診した患者で、初期療法ありが290

例、初期療法なしが2321例で、全体で2811症例について調査した。JRQLQ No.2は鼻や眼以外の症状15項目の質問から構成されており、気道、のど、鼻閉、口耳皮膚、全身、いびきの6領域を5段階で評価する。初期療法の有無で有意差のある項目は、「のどがぜいぜい」1項目だった。花粉飛散前の1月下旬と飛散終了後5月以降にも鼻・眼以外の症状が悪化している。花粉飛散期間中は概ね花粉飛散数の増減に相関し、理編むタイムモニターでの花粉数が増えれば鼻眼以外の症状も悪化し、花粉数が少なくなれば軽快した。

2. 2年間連続の舌下免疫療法の多施設研究(大久保、岡野、岡本、後藤、藤枝、増山、盛川、湯田)

日本医科大学耳鼻咽喉科と研究班の分担研究者の施設において109名の試験参加を受け付けた。試験はランダム化プラセボ対照比較試験で2006年(109名)と2007年(93名)の効果について検討した。検討した項目はアレルギー日記による症状スコアとJRQLQによるQOLスコアである。1年目である2006年は全国的にスギ花粉の飛散は少なかった。この年の症状スコアは実薬とプラセボで鼻閉に差が認められた。QOL平均スコアでも3月に実薬0.6プラセボ1.2であった。2年目の2007年は平年並みとなりの年の症状スコアは実薬でプラセボより鼻閉で有意に良い時期があったが、QOLスコアでは実薬1.0プラセボ1.0であり、2年目の効果は確認されなかったが、これは2年目の舌下の方法が2週間に1回の投与であり、投与総抗原量の減少が関係していると考えられた。またヒスタミン遊離試験での評価方法についても検討したが、プラセボ群と実薬群で有意な差が認められなかった。

3. 丸山ワクチンアジュバント免疫療法の臨床試験(大久保)

日本医科大学耳鼻咽喉科において倫理委員会の承認を受けて、臨床試験を開始した。ランダム化プラセボ対照比較試験でプラセボ群と丸山ワクチン単独群、丸山ワクチンと抗原の混合群の3群で12症例を行った。方法は急速法であり、抗ヒスタミン薬を前もって服用し1週間に混合薬を投与した。結果は2008年の花粉症季節時の症状スコア、QOLスコアで評価する予定である。現在投与時期に関してはアレルギーによる副反応は生じていない。効果判定は2008年5月以降になる。

4. 舌下免疫療法の経年的オープン試験(藤枝)

3年間実薬を継続した群:18名、2年間実薬を継続した群:30名、1年実薬を行った群:18名、偽薬群18名が、平成19年春のスギ花粉飛散期を迎えた。治療効果は、症状スコア(symptom score)と薬物使用(medication score)によって判定した。2007年

の福井県でのスギ花粉飛散数は4061個であった。4群まで症状スコアには有意な差が認められなかった。花粉飛散ピーク時における medication score を検討すると実薬1年目に比べ、2年目、3年目では有意に低値を示した。同期間において medication score が0である割合を検討すると1年目22%、2年目43%、3年目50%であり、偽薬群では0%であり、使用薬物の減量効果があることが確認された。

5. 小児スギ花粉症に対する舌下免疫療法のオープン試験の研究(湯田)

小児スギ花粉症10例に舌下免疫療法を行った。2006年12月より成人と同じ抗原量と治療スケジュールで施行した。小児スギ花粉症の舌下免疫療法では、全例で安全に在宅投与ができた。初年度の2007年のスギ花粉飛散数は中等度飛散であったが、成人よりも自覚症状が良好であった。症状スコアでは花粉飛散期で最大、鼻閉の1.3点までで良好であった。花粉飛散期の症状の悪化が平均で1点未満であり、花粉最大飛散期で無症状が2例、軽症例が4例であった。保護者のアンケートでも良好であった。

6. 免疫療法のCry j 1およびCha o 1 特異的IL-5産生への効果(岡野)

2007年5月前後に皮下注射法による免疫療法施行および非施行のスギ花粉症患者より採血を行い、PBMCを採取した。10 µg/mlのCry j 1あるいはCha o 1にて刺激し、培養72時間後に上清を回収し、IL-5を測定した。免疫療法ではCry j 1誘導IL-5産生量は81.7±29.6 pg/mlで、非施行群(487.5 + 142.9pg/ml)に比較して有意に低かった。Cha o 1特異的IL-5産生量に関しても免疫療法では有意な低値を示した。免疫療法群でも非施行群でもCry j 1特異的IL-5産生量とCha o 1特異的IL-5産生量には有意に正の相関を示し、両者の関係が今後明らかにする必要がある。

7. スギ抗原特異的メモリーT (IL-4,IL-5,IL-10) 細胞の季節変動に関する研究(増山)

対象は、2006年にスギ花粉症にて薬物療法を受けた患者群と健常者群である。2006年の花粉飛散前、花粉飛散ピーク時期、花粉飛散終了後に採血を行い、分離した単核球層を6穴プレートにて分離した細胞を3時間培養し、メモリーT細胞を樹立した。IL-4、IL-5、IL-10 ELISPOT ASSAY KITを用いてスポットを染色し、検討を行った。まず、健常者群においては、いずれの時期においても、IL-4、IL-5産生スギ抗原特異的メモリーT細胞は低値で花粉飛散による変動は認めなかった。スギ抗原特異的IL-10産生メモリーT細胞は、シーズン終了後においてシーズン前に比較し有意に高値を示した。患者群においては、Th2サイトカイン(IL-4、IL-5)産生

スギ抗原特異的メモリーT細胞は花粉飛散前の値に比較して徐々に増加する傾向がみられた。Th2サイトカイン産生メモリーT細胞は患者群でコントロール群に比較して有意に高値であった。

8. 小児スギ花粉症患者に対する手術療法の研究(久保)

中等症以上の小児スギ花粉症患者に炭酸ガスレーザーによる下鼻甲介表面蒸散術を週1回3週間連続して施行した。第2世代抗ヒスタミン薬での治療症例を薬物療法群とした。2007年度の症状スコアはレーザー群と薬物療法群に有意差はなかった。最重症時の薬物症状スコアはレーザー群3.0±1.4、薬物療法群5.2±2.6であった。アンケート結果は、著効24%、薬物療法群では、著効28%であった。JRQLQによるQOLの評価では両群間に有意差はなかった。手術の越年効果はみられなかったが、抗原誘発による鼻腔容積変化率には差が認められた。

C 考察と結論

厚生労働省の研究班としては花粉のリアルタイムモニターはKH-3000を使用している。しかし、千葉大学のデータにもあるように黄砂や雪の影響を受けることが分かり、前年度のマトリックスよりさらに精度の高い新マトリックスが誕生し研究班としてもマトリックスに基づき、今後正しい補正をし、花粉情報を発信しなければならない。リアルタイムモニターの値はその日の症状には呼応するが、QOLには直接結びつかない場合もあるが、長期的に見るとQOL、症状とも相関する傾向がある。またこの値は鼻や眼以外の症状にも関連する事が明らかとなった。今後、リアルタイムの飛散花粉数の広報は患者への症状、QOLに関する情報も必須で、啓蒙が必要である。リアルタイムモニターの情報がどのように使用されなければならないか今後の課題である。

従来の皮下注射による免疫療法の効果は国際的に認められているが、日本では副作用の問題から頻用されていない。そのため、より副作用の少ない舌下免疫療法を単年度のRCT、2年間のRCTと臨床検討を続けてきた。まだ2年目の臨床試験のデータは決して良くなかったが、1年目より投与総抗原量が減少した事が問題と考えられ、今後の舌下免疫療法の展望となると考えられた。また小児に対する舌下免疫療法が成人と同じプロトコルで安全にしかも高い効果で施行できた事は、これから増加するであろう小児花粉症患者には朗報となる。現在まで舌下免疫療法における治癒の可能性は明らかになっていないが、より長期での検討や抗原量などの問題から治癒の可能性も探って行かねばならない。ま

た丸山ワクチンアジュバント免疫療法を実際に臨床試験として施行し始めた事は新しい免疫療法の開発の基礎の臨床試験となる事が期待され、その臨床効果の解析を待ちたい。

免疫療法をターゲットにした治療効果の検証として、ヒスタミン遊離試験、末梢血からの主要アレルギー特異的サイトカイン産生、抗原特異的メモリーT細胞のサイトカイン産生能など評価された。どれも今後の治療の評価法の基礎となる実験が進み、今後さらに簡便な方法を開発する事が必要であると考えられた。

リアルタイムモニターとQOL,そして新しい治療法の開発という広いテーマでの研究班であるが、舌下免疫療法を中心として成果を残した。患者に提供される花粉飛散とQOLの関連性の啓蒙活動や、新たな治療法である舌下免疫療法を実際に患者に使用できるよう今後のストラテジーが必要である。

D 結論

厚生労働省の研究班としては花粉のリアルタイムモニターは精度の問題から新マトリックスに基づき、今後正しい補正をし、花粉情報を発信しなければならない。リアルタイムモニターの値はその日の症状には呼応するが、QOL(治療前、治療後)には直接結びつかない場合もあるが、長期的に見るとQOL、症状とも相関する傾向がある。またこの値は花粉症における鼻や眼以外の症状にも関連する事が明らかとなった。この鼻眼以外症状では「口が渇く」が男女とも最も多く、性別では男性に「イビキをかく」、女性には「皮膚がかゆい」が多かった。副作用の少ない根治を目指した舌下免疫療法では1年目の効果は二つのRCT試験で検証された。根治を目指した経年的なRCTから2年目の臨床試験のデータは決して良くなかったが、1年目より投与総抗原量が減少した事が問題と考えられた。また小児に対する舌下免疫療法が成人と同じプロトコルで安全にしかも高い効果で施行できた。丸山ワクチンアジュバント免疫療法を実際に臨床試験として施行し始めた事は新しい免疫療法の開発の基礎の臨床試験となる事が期待され、その臨床効果の解析を待ちたい。研究全体を通して治療可能な免疫療法の可能性を追求できた。この免疫療法の治療効果の検証もヒスタミン遊離試験、末梢血からの主要アレルギー特異的サイトカイン産生、抗原特異的メモリーT細胞のサイトカイン産生能などを検証し、今後の評価スタンダードとなるように検討を続ける。

E 健康危険情報
なし

F 研究発表

1. 論文発表

Delaunay, J., Sasajima, H., Yokota, M., Okamoto, Y. Side-by-side comparison of automatic pollen counters for use in pollen information systems. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 98,553-558, 2007.

Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Tsubaki S, Fujita M, Suematsu K, Gotoh M, Okubo K: Preliminary study on Japanese cedar pollinosis in an artificial exposure chamber (OHIO chamber). *Allergology International* 56(2): 125-130, 2007.

Nagakura T, Ogino S, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T.: Omalizumab is more effective than suplastat tosylate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 38: 329-337, 2007 Dec

Hamajima Y, Fujieda S, Sunaga H, Yamada T, Moribe K, Watanabe N, Murakami S: Expression of Syk is associated with nasal polyp in patients with allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx* 34(1):49-56, 2007

大久保公裕: 総論-抗アレルギー薬の薬効メカニズム-. *医薬ジャーナル* 44(3):883-885, 2008

大久保公裕: スギ花粉症の減感作療法(抗原特異的免疫療法). *総合臨床* 57(1):145-147, 2008

大久保公裕: 花粉症-特集に寄せて-. *アレルギーの臨床* 28(1):16, 2008

橋口一弘、後藤穰、大久保公裕: ベシル酸ベポタスチンOD錠によるスギ花粉症の症状抑制効果. *新薬と臨床* 56(12): 1991-2000, 2008

岡本義孝、藤枝重治、大久保公裕: 座談会「アレルギー性鼻炎の近未来治療」Q&A でわかるアレルギー疾患. 3(5):488-499, 2007

大久保公裕: スギ・ヒノキ花粉飛散の実際と花粉症の臨床. Q&A でわかるアレルギー疾患. 3(5):448-452, 2007

竹中洋、大久保公裕、春名眞一、橋口一弘: 花粉症を取り巻く諸問題-増加する小児の花粉症を中心に-. *日医雑誌* 136(10): 1937-1848, 2008.1月

大久保公裕: 花粉症の新しい治療法. *日医雑誌* 136(10): 2000-2003, 2008.1月

奥田稔、大久保公裕: スギ花粉症の初期療法. *鼻アレルギーフロンティア* 8(1)20-25, 2008.

大久保公裕: アレルギー疾患開発中治療薬の現状 IV耳鼻科 2)アレルギー性鼻炎の新しい治療薬開

発の現状－日本未承認の新しい鼻噴霧用ステロイド薬について－アレルギー・免疫 15(3): 350-357, 2008.

藤枝重治、山田武千代、児島章弘、大久保公裕ほか 36名：スギ花粉症における第2世代抗ヒスタミン薬の臨床効果－多施設、3ヵ年による初期治療と発症後治療の検討－. 日鼻誌 46(1): 18-28, 2007

大久保公裕、後藤穰：スギ花粉症に対する新たな抗原特異的免疫療法(減感作療法). 小児科 49(1): 61-66, 2008.

山田武千代、高橋昇、藤枝重治：シグナル伝達系に対するアレルギー性鼻炎の治療 アレルギーの臨床 27:42-47, 2007

山田武千代、窪誠太、藤枝重治：IgE抗体産生とB細胞のシグナル アレルギー・免疫 14:159-167, 2007

大澤陽子、伊保澄子、藤枝重治：花粉症に対するDNAワクチン療法 アレルギーの臨床 27:965-969, 2007

大澤陽子、高橋昇、藤枝重治：舌下免疫療法 medical Science Digest 33:940-944, 2007

藤枝重治、山田武千代、小島章弘、他：スギ花粉症における第2世代抗ヒスタミン薬の臨床効果 日鼻誌 46(1):18-28, 2007

藤枝重治、上山尚子、漆崎蒼子、吉田真主美、竹内繁美：粘膜下鼻甲骨切除術 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 79:439-444, 2007

増山敬祐：抗原特異的免疫療法について. 耳鼻免疫アレルギー 25 (4) :293-299, 2007.

増山敬祐、今村俊一：耳鼻咽喉科疾患 1.アレルギー性鼻炎 2.突発性難聴 3.急性感音難聴. ステロイド薬の選び方・使い方ハンドブック (山本一彦編)、羊土社、東京、2007、pp284-301

鈴木あゆ美、湯田厚司、三品朋子、他：スギ花粉症に対する免疫療法のアレルギー性花粉症への治療効果. 東海花粉症 18:54-59, 2007.

湯田厚司：One airway, one disease の概念とスギ花粉症治療. 都耳鼻会報 122: 28-33, 2007.

湯田厚司：2007年スギ・ヒノキ花粉症への対応. 三重医報 53-54, 2007.

湯田厚司、三品朋子、鈴木あゆ美、他：スギ花粉症の新治療法・舌下免疫療法. 東海花粉症 18: 49-53, 2007.

湯田厚司、宮本由起子、服部玲子、他：スギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法の花粉尘散総数による医療経済効果 アレルギー56:1366-1371, 2007.

湯田厚司：小児アレルギー性鼻炎の疫学と特殊性 MB ENT 82:1-6, 2007.

湯田厚司：当科におけるスギ花粉症に対する舌下免

疫療法 Prog Med 272691-2697, 2007

湯田厚司、服部玲子、坂井田寛、他：スギ花粉症に対する免疫療法のアレルギー性花粉症への効果. 日鼻誌 46:109-113, 2007

岡本美孝、自動花粉測定器を用いたリアルタイム花粉測定をその問題点、アレルギー科、印刷中 学会発表

Okubo K: The future is with sublingual immunotherapy. XX World Allergy Congress, Bangkok, Thai, 2007.12

藤枝重治：アレルギー性鼻炎の自己管理 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会 教育セミナー、2007. 6

坂下雅文、広田朝光、大澤陽子、原田通成、玉利真由美、藤枝重治：成人スギ花粉症の疫学および遺伝学的解析 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会、2007. 6

山田武千代、窪誠太、高橋昇、藤枝重治：上気道におけるB₂LyS発現について 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム、2007. 6

坂下雅文、広田朝光、大澤陽子、原田通成、玉利真由美、藤枝重治：成人スギ花粉症の疫学および遺伝学的解析 第46回日本鼻科学会総会、2007. 9

高橋昇、大澤陽子、藤枝重治：スギ花粉症に対する舌下免疫療法の有効性についての検討(平成19年度版) 第46回日本鼻科学会総会、2007. 9

窪誠太、山田武千代、大澤陽子、藤枝重治：ヒトB細胞PD-L1発現促進とそのシグナル伝達 第46回日本鼻科学会総会、2007. 9

高橋昇、鈴木弟、藤枝重治：環境科学物質と鼻アレルギー 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会シンポジウム 2007. 11.

藤枝重治：スギ花粉症に対する治療、抗ヒスタミン薬の大規模試験から舌下免疫療法まで 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会 教育セミナー 2007. 11.

窪誠太、山田武千代、大澤陽子、藤枝重治：CpGによるB細胞PD-L1発現促進とIL-5産生制御第57回日本アレルギー学会秋季学術大会 2007. 11.

坂下雅文、広田朝光、大澤陽子、原田通成、玉利真由美、藤枝重治：成人スギ花粉症の遺伝背景についての解析 第57回日本アレルギー学会秋

季学術大会 2007. 11.

牧野友香, 高橋昇, 大澤陽子, 小島章弘, 山田武千代, 目野浩二, 鈴木英昭, 内田和彦, 有波忠雄, 野口恵美子, 藤枝重治: プロテオーム解析による花粉症関連たんぱく質の同定 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会 2007. 11.

青木健, 市川邦夫, 平田健治, 柴崎正修, 大澤陽子, 高橋昇, 有波忠雄, 野口恵美子, 藤枝重治: 網羅的遺伝子発現解析による喘息および花粉症関連遺伝子の同定 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会 2007. 11.

湯田厚司, 他: スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療成績. 第26回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会.

押正徳 湯田厚司, 他: 小児スギ花粉症に対する舌下免疫療法. 東海地方部会学術講演会.

清水優 湯田厚司, 他: 成人スギ花粉症に対する舌下免疫療法の2年間の治療成績. 東海地方部会講演会.

押正徳 湯田厚司, 他: スギ花粉症に対する舌下免疫療法—小児例の検討— 第34回東海花粉症研究会.

清水優 湯田厚司, 他: スギ花粉症に対する舌下免疫療法—成人例の検討—. 第34回東海花粉症研究会.

湯田厚司, 他: 三重県における2007年スギ・ヒノキ科花粉飛散結果と2008年飛散予想. 第34回東海花粉症研究会.

湯田厚司, 他: 小児スギ花粉症に対する舌下免疫療法. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会.

湯田厚司, 他: スギ花粉症に対する舌下免疫療法の治療効果. 第25回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会.

湯田厚司, 他: 小児急性副鼻腔炎の治療におけるアレルギーの影響. 日本アレルギー学会春季臨床大会.

松岡伴和, 増山敬祐: アレルギー性鼻炎に対する特異的免疫療法の有用性とその作用機序について. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2007

松岡伴和, 増山敬祐: アレルギー性鼻炎に対する特異的免疫療法の効果を示すバイオマーカーの検討. 第108回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2007

松岡伴和, 伊藤英子, 宮田正則, 山本卓典, 増山敬祐: スギ花粉症に対するペプチド免疫療法の可能性と危惧. 第25回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2007

H知的所有権の出願・取得状況

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)

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

自動花粉測定器の問題点とその改善に向けての検討

分担研究者 岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学 教授

研究協力者 吉江 うらら 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員

米倉 修二 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員

横田 匡彦 ウェザー・サービス株式会社

Delamay Jean-Jacques 東京大学大学院工学系研究科 機械工学専攻 助教授

研究要旨

リアルタイムで正確、詳細な花粉飛散情報を得るために自動花粉測定器の役割が期待されるが、現在の自動測定器には依然として花粉と空中浮遊粒子 (SPM) との識別能力に大きな問題が残っている。自動花粉測定器の精度の向上のため、測定器に花粉のみの暴露、SPM のみの暴露検討を行って花粉粒子識別率、土粒子誤認率を算定し、これから新たな花粉識別補正式 (新マトリックス) を作成した。本式を用いて検討を行ったところ、花粉非飛散期のノイズの減少、飛散期のダーラム法との高い相関がみられ、黄砂の影響についても影響が軽減され、制度の改善がみられた。地域毎に機器の SPM 誤認率の検討を行ない補正式を作ることで、自動花粉測定器の精度の向上を得ることが期待される。

A.研究目的

詳細な花粉飛散情報の提供は、花粉症患者のセルフケアのみならず、花粉症に対する薬物治療にも高い有用性が期待される。しかし、自動花粉測定器を用いたリアルタイムでの花粉飛散測定はこれまで行ってきた検討から、空中浮遊粒子との識別に大きな問題を残しており、また測定器の機種によっては降雪や黄砂との識別にも問題が見られた。自動花粉測定器の精度の改善を目的に、昨年花粉非飛散期に自動花粉測定器による測定値から花粉誤認率を検討し、同時に花粉暴露チェンバーでの検討から花粉見逃し率を測定し、これらを用いて新たな補正式 (新マトリックス) を作成し、本マトリックスを用いた検討から精度の高い改善が期待された。そこで本年は、同様の検討を千葉市と成田市で行い、かつ過去の測定値についても本マトリックスの有効性について検討を加えた。

B.研究方法

自動花粉測定器としてこれまでの検討から降雪や黄砂の影響が少なく、比較的安価でかつ測定全粒子数と花粉測定数の両値の表示が可能な機種 (神栄) を用い

て検討した。本年 1 月の千葉市及び成田市での花粉非飛散期の測定データから空中浮遊粒子を花粉と識別してしまう誤認率を算出し、花粉見逃し率から新たな補正マトリックスを制定した。また、2005 年、2006 年についても両市での同機種による全粒子数、花粉測定数から同様の検討を行った。

C.研究結果

本年 1 月の花粉誤認率は、千葉市で 0.065、成田市で 0.064 であった。自動花粉測定器による本年 2 月 1 日から 4 月 30 日の間の花粉測定値とダーラム法による花粉カウント数との相関は、千葉市で 0.50、成田市で 0.76 と千葉市では低値、成田市では高値を示した。千葉市、成田市でのそれぞれの新マトリックスを用いた補正の結果、ダーラム法による結果との相関は千葉市では 0.77、成田市では 0.80 と特に千葉市で高い改善がみられた。2005 年、2006 年の同様なダーラム法による飛散測定との相関も新マトリックスを用いることで改善がみられ、特に現行のマトリックスとの相関が低い場合に高い改善がみられ、いずれも 0.73~0.91 を示していた。

D.考察

本年度の千葉市、成田市での検討、過去の測定値での検討から各地域での花粉非飛散期の花粉誤認識率を求めることで、地域、測定機種に合わせた補正式の作成が自動花粉測定器の精度の向上に強く期待できると考えられる。但し、この補正式の作成には測定器の測定する全粒子数と花粉と判断する花粉数の2つの測定値が必要である。

自動花粉測定器には空中浮遊粒子 (SPM) と花粉との識別に大きな問題が残っているが、今回のように各地域毎でのSPMの花粉として誤認してしまう割合 (花粉誤認率) を飛散シーズン前に前もって測定し、新たな補正式を作成し使用することで精度の向上をはかれる可能性があると考えられる。

E.結論

自動花粉測定値の精度の向上には、設置した地域での空中浮遊粒子の量、特性に応じた花粉誤認識率、及び機種の花見逃し率を検討することで可能と考えられる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1 論文発表

岡本美孝、自動花粉測定器を用いたリアルタイム花粉測定をその問題点、アレルギー科、印刷中

2 学会発表

吉江うらら、米倉修二、堀口茂俊、岡本美孝、横田匡彦、高橋雪江、渋井隆嗣、J.J.Delaunay.

粉自動測定器の問題点とその改善に向けての検討

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

花粉自動測定器の特徴

	大和 (KH3000)	NTT	興和 (KP1000)	神栄	NTT-神栄
花粉粒子 識別手段	・粒径の識別 ・形状(長・短径)の 識別	・粒径の識別	・粒径の識別 ・蛍光による 識別	・粒径の識別 ・偏光度による 識別	・粒径の識別 ・偏光度による 識別
砂塵除去 手 段	・砂抜き容器により 10μ以下の粒子 除去	・2段階の分別 手段で10μ以 下、50μ以上の 粒子を分別	・パーチャルイン バクスターを使用 して微粒子を 除去	・100μ以上の大 粒子フィルタ ーの使用	・100μ以上の大 粒子フィルタ ーの使用
吸気吸入量	4.1ℓ/分	30ℓ/分	4ℓ/分	0.9ℓ/分	2.2ℓ/分

問題点: ・ノイズが大きい - 微粒子をカウントしている
 ・特に花粉飛散が少ない時にダーラム法との相関が低い
 (相関係数0.3~0.5)

センサー補正值パラメータ

	90%値 全花粉数 <ラポデータ>	誤カウント数 90%値 <1月センサー データ>	花粉見 逃し率	花粉誤 認識率	相関 <21~430>	平均 90%値 全粒子数 <21~430>	ダーラム 平均値 <21~430>
2006							
成田 Shinyei	0.507	0.0342	2.1	0.073	0.91	0.047	13
2007				↓ノイズ減少			
成田 Shinyei	0.507	0.0303	2.1	0.064	0.80	0.091	30
千葉 Shinyei	0.507	0.0308	2.1	0.065	0.77	0.045	24

$$\text{花粉数} = \text{para1} \times 90\% \text{値} - \text{para2} \times \text{全粒子数}$$

新マトリックスの効果

場所	観測年	センサー	現マトリックス	新マトリックス
千葉	2007年	NTT-Shinyei	0.49	0.69
千葉	2007年	Shinyei	0.50	0.77
成田	2007年	Shinyei	0.76	0.80
千葉	2006年	NTT-Shinyei	0.43	0.79
千葉	2006年	Shinyei	0.54	0.84
成田	2006年	Shinyei	0.54	0.91
千葉	2005年	NTT-Shinyei	0.70	0.71
千葉	2005年	Shinyei	0.74	0.73

Side-by-side comparison of automatic pollen counters for use in pollen information systems

Jean-Jacques Delaunay, PhD*; Hajime Sasajima, BS†; Yoshitaka Okamoto, MD‡; and Masahiko Yokota, BS§

Background: Recent effort to build an unmanned pollen monitoring network in Japan has led to new developments in automatic pollen counters. In-the-field performance tests of these automatic counters have not been reported.

Objective: To characterize recently developed automatic pollen counters, with a view of using their data in pollen information systems.

Methods: We performed side-by-side comparisons between 2 recently developed automatic pollen counters and 2 reference samplers at 2 sites during the 2005 pollen season.

Results: Both automatic counters were found to have similar overall performance in terms of their correlations with the reference samplers. The linear correlation coefficient between the hourly values of the counters and one of the reference samplers was larger than 0.8 at both sites for both counters. Although these results are encouraging, our analysis also points to weaknesses of the investigated automatic counters in the areas of pollen discrimination, minimum measurable concentration, and calibration. Both counters were found to be affected by large concentrations of particulate matter, although the conditions and extent to which the particulate matter disrupted the measurements differ for the 2 sensors. The effect of particulate matter is particularly noticeable at the start and end of the pollen season, that is, when pollen concentration is low relative to particulate matter concentration. Further, it was found that one of the automatic counters could not differentiate snow particles from pollen grains.

Conclusions: The tested automatic pollen counters had good overall performances, but weaknesses in the areas of pollen discrimination, minimum measurable concentration, and calibration still have to be addressed for these counters to find widespread use in the allergy community.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98:553–558.

INTRODUCTION

Monitoring of airborne pollen has recently attracted much attention because of its potential contribution to both allergen avoidance measures by providing individuals with allergy with pollen alerts¹ and the evaluation of cross-pollination between genetically modified crops and their wild relatives.^{2,3} Automatic pollen monitoring has only been introduced recently in Japan in an attempt to provide the general public with alerts for Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) and hinoki cypress (*Chamaecyparis obtusa*) pollen. The cedar and cypress tree species are major sources of airborne pollen, carrying potent allergens that have been reported to be the main cause of pollinosis in Japan.⁴ Today, it is estimated that more than 1 in 10 Japanese citizens has pollinosis. Further, the cedar and cypress pollen share a common antigen (70% of Japanese patients with cedar pollen allergy also developed cypress pollinosis) and have their season shifted in time but overlapping so that the pollen season of the combined cedar and cypress pollen is unusually long. The cedar pollen season

starts in February and ends in the beginning of April, whereas the cypress pollen season starts in March and can last until the beginning of May, thus making a pollen season of approximately 12 weeks, twice as long as the typical 6-week ragweed pollen season. Thus, cedar and cypress allergy patients are exposed to pollen for a long time, making the development of a pollen alert system desirable. Current pollen alerts are generated by information systems that use the data collected by a network of automatic pollen counters as one of their model inputs to compute pollen forecasts.^{5–7} Besides the application in allergy prevention, the spread of transgenes through pollen of genetically modified crops needs to be monitored to evaluate the impact of genetically modified crops, which could lead to disruption of natural habitats.^{2,3} The environment evaluation of genetically modified crops requires detailed data on pollen dispersal that can only be collected with an automatic network of pollen counters.

Automatic pollen counters that are widely used in Japan include the KH3000 (Yamato, Yokosuka, Japan),⁸ Kowa (Hamamatsu, Japan),⁹ and NTT (Tokyo, Japan)¹⁰ counters. Recently, a new pollen counter developed by Shinyei Corporation (Kobe, Japan) was introduced on the market and has triggered much interest because of its new pollen discrimination principle and its low cost. The design of the new automatic counter is based on the design of the standard particle counter in which a defined volume of air is circulated through a fine pipe that is intersected by a laser beam. When

* Department of Mechanical Engineering, The University of Tokyo, School of Engineering, Tokyo, Japan.

† Akita Prefectural Institute of Public Health, Akita, Japan.

‡ Department of Otolaryngology, Chiba University, Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan.

§ Weather Service Inc, Tokyo, Japan.

Received in revised form December 27, 2006.

Accepted for publication December 29, 2006.

a particle passes through the laser beam, a scattered signal is detected, the intensity of which is related to particle size and optical index. The measured intensity of the scattered light can be related to particle size. In addition to the scattered intensity, the Shinyei counter includes a measure of the change in the polarization state of scattered light, which is known to be related to the particle shape and its internal structure. Pollen grains generate intensity and polarization signals that are different from those of nonpollen particles, so that pollen can be recognized from these 2 measures. The application of this pollen recognition principle may lead to some errors, because it was recognized that under certain circumstances (types of particulate matter) some overlapping between the scattered intensity and polarization values of pollen and particulate matter takes place. The KH3000 counter uses the spherical shape of pollen grains to discriminate them from other particles (the nearly perfect spherical shape of pollen is not found in particulate matter that lacks a biological origin such as sand and soot). To discriminate spherical particles from others, 2 laser beams and their respective detectors are used to measure the intensity of the scattered light from the same particle but measured at 2 different incident angles. If the particle is spherical and homogeneous, the 2 intensities will be the same. The existing automatic counters together with their main characteristics are listed in Table 1. Extensive comparisons against reference samplers, such as the gravimetric Durham sampler and the volumetric Burkard sampler (Burkard Manufacturing Co, Rickmansworth, England), remain scarce, resulting in poor characterization of actual counter performance in the field and, therefore, in ambiguity as to how the data should be used in a pollen information system. The new counter introduced by Shinyei and the lack of data on actual performance of the available counters prompted us to conduct our own side-by-side comparison.

MATERIALS AND METHODS

During the cedar and hinoki pollen season of 2005, we conducted extensive side-by-side comparisons between the KH3000 and Shinyei automatic pollen counters and the Durham and Burkard reference pollen samplers. Our measurement campaign was performed at 2 different sites, namely, on the roof of a 4-story building in the Chiba University Campus (140.133° east and 35.602° north) and on a 5-story building of the Akita Health Institute (140.898° east and 39.717° north). The measured items together with the measurement periods are given in Table 2. Although the

Burkard samplers used at both sites were of a different type, they were of a similar design except for the vacuum source, which uses a fan in the old version (7-day spore trap) and a mechanical pump in the new version (SporeWatch trap). The pollen counts on the Melinex tape used in the Burkard samplers and on glass slides used in the Durham samplers were performed under a microscope at a magnification of $\times 400$ by trained staff. Both cedar and hinoki pollen grains were counted, because the automatic counters do not distinguish these pollen species, which are similar in size and shape. Durham daily counts were only available at the Chiba site and were determined by observing an area of 1 cm² (in this case, cedar and hinoki were counted separately). For the Burkard counts, the observed areas of the Chiba data and the Akita data were 0.5×5 mm² and 2×14 mm², respectively. The KH3000 counters were operated with a sand gravimetric trap, which is thought to filter out yellow sand particles originating from deserts in China and Mongolia and sporadically blowing across Japan. The actual performance of the sand trap with regard to discrimination between pollen and sand has not been reported to our knowledge. The recently developed Shinyei pollen counter¹¹ exists in 2 versions: the original version, referred to as Shinyei, which has to be placed in a weather instrument shelter, and a modified version, referred to as NTT-Shinyei, which has a higher flow rate and is protected by an all-weather casing. The measurement results obtained with the original version of the NTT counter¹⁰ are not shown because the NTT counter was updated to the NTT-Shinyei counter. The KP1000 Kowa counter⁹ was found to be difficult to operate during a long period (we have had experience during 2 cedar pollen seasons) because of high running cost and repeated failures, so we decided not to include data from this counter in our study.

RESULTS

Figure 1 shows the variation in time of the daily deposition count and the average daily concentration for the Chiba site. The deposition count was determined by using a Durham sampler and counting separately cedar and hinoki pollen grains. The average daily concentration was obtained by averaging hourly concentrations measured by the automatic pollen counters. These counters cannot distinguish cedar from hinoki pollen grains and thus should be compared with observations of the total count of cedar and hinoki pollen grains. As shown in Figure 1, the hinoki pollen contribution to deposition counts was significant from the middle of March and predominant at the end of March. For the Akita

Table 1. Main Characteristics of the Most Widely Used Automatic Counters and the Burkard Reference Sampler

Counter	Measurement principle	Pollen discrimination	Flow rate, L/min
Burkard	Impactor and microscopy	Microscope observation	10
KH3000	Scattering from 2 beams	Spherical shape	4.1
Kowa	Scattering and fluorescence	Size and fluorescence	4.0
Shinyei	Scattering and polarization	Size and shape	0.9 (original), 2.2 (NTT-Shinyei)
NTT	Scattering	Size	30

Table 2. List of Instruments and Their Period of Operation at Both Measurement Sites

Site (period of operation)	Durham	Burkard	KH3000	Shinyei
Chiba (1/24/05–4/24/05)	C	3/25–3/30 (SporeWatch, 1-hour sampling)	C (with sand filter)	C (NTT-Shinyei)
Akita (3/28/05–4/25/05)	NA	C (7-day sampler, 2-hour sampling)	C (with sand filter)	C (Shinyei original)

Abbreviations: C, complete dataset; NA, dataset not available.

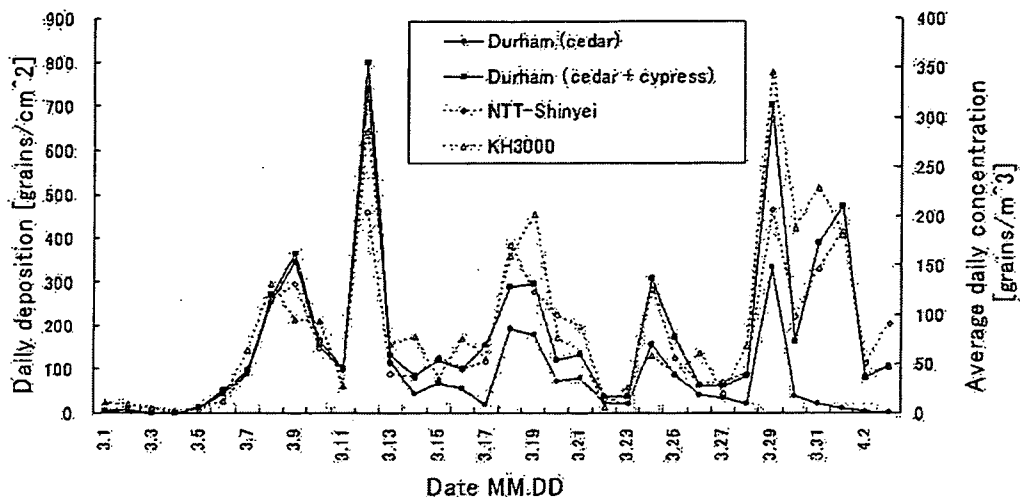


Figure 1. Comparison between daily deposition and daily average concentration of pollen at the Chiba site for the complete pollen season. The daily deposition counts for the cedar and hinoki total and for the cedar only are shown to illustrate the contribution of hinoki to the total count of pollen. Average daily concentrations were computed from hourly concentration values measured by automatic counters.

site, hinoki pollen contribution is known to be negligible during the entire pollen season because of the quasi-absence of the hinoki species in this area. From Figure 1 it is clear that the variations in daily deposition counts determined by the Durham reference sampler are well reproduced by the variations in the daily average concentrations of the automatic counters. Note that the relation between deposition and concentration depends on local factors, such as irregular topography and micrometeorological conditions, and is therefore varying over space and time. In our comparison, we assume the average over a day of these factors to be constant. The linear correlation coefficients between the Durham counts and the concentrations of both automatic counters were higher than 0.9, strongly suggesting that the automatic counters correctly approximate daily pollen variations.

Figure 2 shows the pollen concentration time series as measured with the automatic counters and the reference sampler at both sites. Timing of the pollen bursts are well reproduced by the 2 automatic counters. This is further evidenced by the high values of the linear correlation coefficients between the counters and the reference sampler. For the Chiba data, both a Shinyei and a NTT-Shinyei counter were used and the correlations were computed on hourly concentrations. For the Akita data, a Shinyei module was used and the correlations were computed on 2-hour average concentrations. At the Chiba site, the linear correlation coefficients

were 0.89, 0.92, and 0.90 for the KH3000, Shinyei, and NTT-Shinyei counters, respectively. At the Akita site, the linear correlation coefficients were 0.83 and 0.81 for the KH3000 and Shinyei counters, respectively. It also appears from Figure 2 that the intensity of the burst is not always well determined by the automatic counters. All counters underestimated pollen concentrations, pointing to calibration problems in the automatic counters. Small variations in pollen concentrations (<100 grains/ m^3) as measured by automatic counters did not compare well with those determined with the reference sampler. In the Akita time series of Figure 2b, we found a high correlation between a sleet episode recorded by the Japan Meteorology Agency on March 29 to 30 and high counts of the KH3000. During this sleet episode, no pollen was observed in the Burkard reference concentration series. This strongly suggests that the KH3000 counted snow particles as pollen grains. This phenomenon was not observed with the Shinyei counter.

In Figure 3 and Figure 4, we examine in more detailed measurement errors in pollen concentration determined by the automatic counters for the Akita series. The concentrations measured by the automatic counters were first corrected for bias introduced by calibration errors using a linear calibration curve between the reference and the automatic counters, and then the residuals were computed and used to derive the absolute errors between the automatic counters and

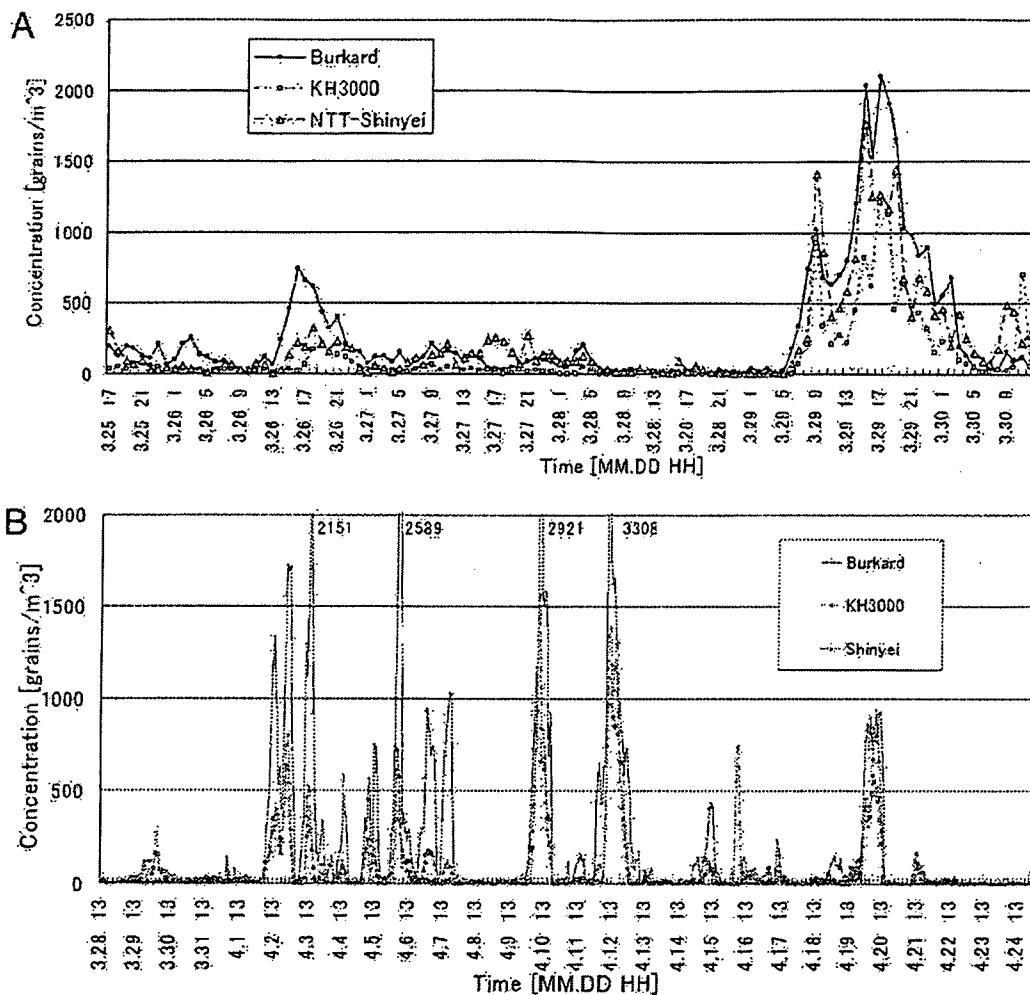


Figure 2. Comparison between pollen concentrations measured with a Burkard, KH3000, and Shinyei counter at the Chiba site (A) and the Akita site (B). In section B, the maximum value of the concentration axis was set to 2,000 grains/m³ to make visible the variations for all counters (actual values for the Burkard counts that fall outside the plotted range are indicated on the right side of each peak). The 1-hour average and 2-hour average of pollen concentration are plotted for the Chiba site and the Akita site, respectively.

the reference sampler. Figure 3a-b shows detailed time variations in the corrected concentrations together with the reference concentration for a low-concentration region and a high-concentration region of the Akita series, evidencing poor (good) correlation between the automatic counters and the reference sampler for the low (high) concentration region. Figure 4 shows the absolute errors in concentration measurement between the automatic counters and the reference sampler as a function of the averaged concentration. The curves indicated as "observed" refer to errors estimated from differences between the reference sampler and the automatic counters, whereas the curves indicated as "statistical" refer to errors estimated from the theory of statistical fluctuations. When counting airborne pollen grains, unavoidable statistical fluctuations in the observations result from the random nature

of the observed process. These fluctuations are not related to any instrument error; that is, an estimate of the statistical fluctuations gives the lower limit to the measurement error for an ideal instrument. An estimate of the fluctuation error can be obtained from the SD of the observation distribution, which is known to follow a Poisson distribution in a counting experiment. The SD of a Poisson distribution is the square root of the mean of the counted events, which was used to compute the statistical errors of Figure 4. The difference in the statistical errors between the 2 automatic counters is explained by a difference in the sampled volumes (see the flow rate column of Table 1), that is, a difference in the number of counted pollen grains for the same concentration. For both automatic counters, the observed errors are found to be much larger than the statistical errors, pointing to the

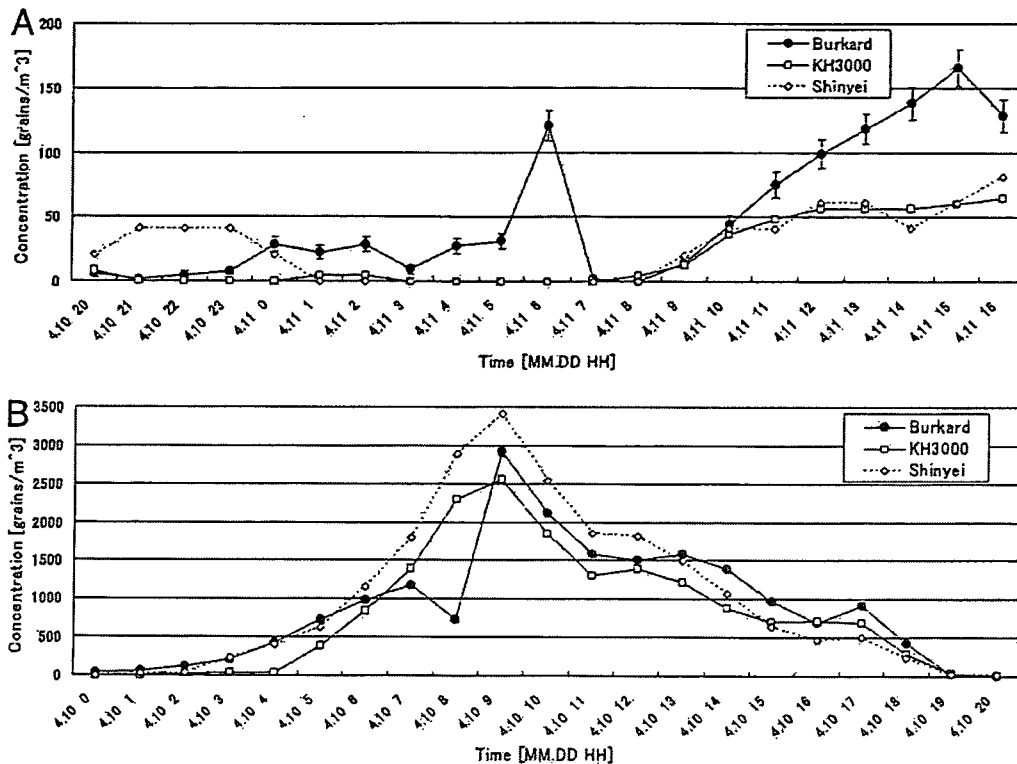


Figure 3. Detailed variations in pollen concentration with time at Akita as measured with a Burkard sampler and a KH3000 and Shinyei counter for a low-concentration region (A) and a high-concentration (B) region. The error bars of the Burkard series represent statistical uncertainty, which arises from statistical fluctuations in the pollen counts and were estimated as the square root of the counted pollen grains. (Note that the values of the error bars in section B are too small compared with the extent of the y-axis to be represented.)

existence of instrumental errors. For concentration in the 0 to 50 grains/m³, the error of the Shinyei counter is as large as the measured concentration, indicating that data collected with this counter should be used for concentrations larger than 50 grains/m³.

DISCUSSION

A side-by-side comparison conducted at 2 different sites between reference samplers and automatic pollen counters revealed some weaknesses of the investigated counters in the areas of pollen discrimination, minimum measurable concentration, and calibration. These imperfections rooted in the design of the investigated automatic counters directly affect the accuracy of the measured pollen concentration and limit their applications. Apart from changes in counter design, which fall outside the scope of this report, we would like to point out a possible area of improvement. Because the 2 investigated automatic counters have been found to exhibit different characteristics in their ability to discriminate pollen from other particles, combining observations of both counters to filter out false peaks should lead to some improvements in the accuracy of these pollen counters when used simulta-

neously. Also some recommendations when setting up pollen counters in weather shelters (commonly used to protect instruments from sunshine and precipitation) may be useful. When operating a counter in weather shelter, the air should be sampled outside the shelter through a channel like the ones of the KH3000 or the NTT-Shinyei counters. Sampling inside the shelter could result in measurement errors, because pollen grains that are inevitably deposited inside the shelter are likely to be reemitted at a later time.

Pollen discrimination problems and calibration inaccuracies greatly hamper the use of automatic pollen counter data in a pollen forecasting system and should be addressed. The minimum measurable concentration of the investigated counters was found to be approximately 50 grains/m³, a concentration that may be too high to provide useful information to patients with allergy. The value of the minimum concentration to be monitored in a pollen information system has to be debated and agreed on by the allergy community. For the automatic pollen counters to be successfully integrated in a pollen monitoring network, further developments in the pointed areas have to be made.

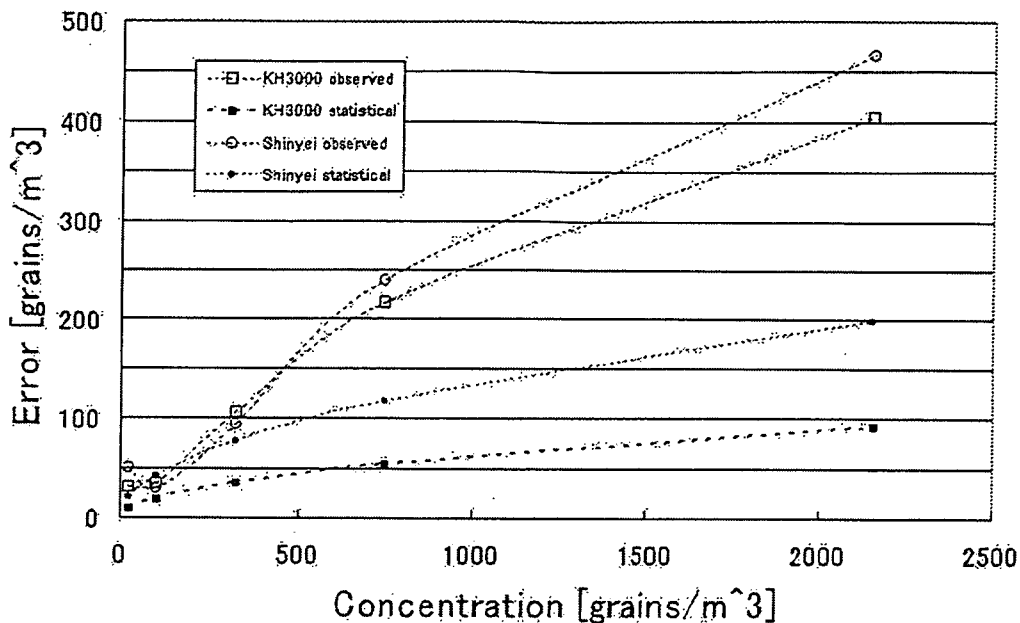


Figure 4. Error analysis of automatic pollen counters performed on the Akita dataset. Absolute errors are computed between the concentrations measured with the Burkard reference sampler and the automatic counters. The 2-hour average concentrations were used and errors computed in the following bins: 0 to 50, 50 to 150, 150 to 500, 500 to 1,000, and more than 1,000 grains/m³.

REFERENCES

- Bousquet J, Van Cawenberge P, Klaltaev N; ARIA Workshop Group, World Health Organization. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(suppl 5):S147-S334.
- Ford-Lloyd BV. Transgene risk is not too low to be tested. *Nature.* 1998;394:715.
- Jarosz N, Loubet B, Durand B, Foueillassar X, Hubert L. Variation in maize pollen emission and deposition in relation to microclimate. *Environ Sci Technol.* 2005;39:4377-4384.
- Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, Ishiyama Y, Kushibiki E. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy.* 1987;58: 265-270.
- Kawashima S, Takahashi Y. Modeling and simulation of mesoscale dispersion processes for airborne cedar pollen. *Grana.* 1995;34:142-150.
- Delaunay J-J, Fedra K, Kubat M. Cedar pollen forecasting in the Kanto region. *Arch Complex Environ Stud.* 2002;14(34): 59-64.
- Delaunay J-J, Seymour C, Fouillet V. Investigation of short-range pollen forecasting. *Physical Rev.* 2004;E70:066214.
- Yamato Corporation Japanese patent No. 10-318908. Yamato Corp, Yokosuka, Japan; 1988.
- Pollen grain-counting method and pollen grain counter. Patent No. 6,594,001. Hamamatsu, Japan: Kowa Corporation; July 15, 2003.
- Shoji M, Katoh T. Development of automatic pollen monitor and its performance [in Japanese]. Tokyo: The Institute of Electrical Engineers of Japan, Micromachine and Sensor System Workshop; 2003. MSS-03-34:31-34.
- Iwai T, Nakagawa T, Okumura S. A pollen sensor using light scattering. In: Proceedings of the Seventh International Congress on Optical Particle Characterization; August 1-5, 2004; Kyoto, Japan.

Requests for reprints should be addressed to:
 Jean-Jacques Delaunay, PhD
 Department of Mechanical Engineering
 The University of Tokyo School of Engineering
 Room 2-7-73D3
 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku
 Tokyo 113-8656
 E-mail: jean@mech.t.u-tokyo.ac.jp

小児の花粉症

岡本美孝*

キーワード 小児花粉症の現状 長期経過 小児花粉症患者の診察

はじめに

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、最近で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。2004～2007年に厚生労働科学研究「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」¹⁾で行った検討も含め、小児花粉症の現状、臨床の特徴、治療についてまとめてみた。

I. 現状

花粉症の現状調査に当たっては、保護者へのアンケート調査のみでは通常、非常に高い割合で false positive を生じてしまう²⁾。これは正常者でも軽い鼻症状を有すること、スギ花粉飛散の時期は急性上気道炎罹患も多い時期で、それぞれの鑑別が容易ではないことが関係する。精度の高い調査に当たっては、少なくとも IgE 抗体検査は必須である。ただし、特に小児から血液検査についての協力、保護者への同意を得ることは容易ではなく、調査はほとんど行われていない。

そこで、地区教育委員会の了解、校長、養護教員の賛同を、地区の診療所、学校医の方のご

協力で得て、2005年のスギ花粉飛散が終了した6月に、首都圏の3か所と、秋田県内の2か所、計5か所の小学校でアレルギー性鼻炎のアンケート調査、血中特異的 IgE 抗体検査を行った(秋田県内は秋田大学耳鼻科が担当)。いずれも農村部で転入生が少なく、そこで生まれ育った児童が多く通う地区の7小学校を選び、可能なら全校生徒を対象に、難しい場合には4、5年生の全員を対象に行った。

その結果、ハウスダストに対する感作率はいずれの地域も50%前後であったが、スギ花粉に対する感作率は年間のスギ花粉飛散数による影響を受け、飛散が非常に少ない秋田県沿岸部では、23%程度の感作率であった。花粉飛散数が増加すると感作率は増加する傾向がみられたが、ある程度の飛散数になると感作率は60%に達し、ほぼプラトーとなった(図1)³⁾。特に全校生徒を対象に調査を行うことができた山梨県の花粉飛散の多い地域(南部町)と少ない地域(北杜市)のそれぞれ2つの小学校での調査結果を以下に示す。2つの地域での花粉飛散は、ダーラム法を用い1998～2003年の平均で6,700個/cm²/シーズンと2,200個/cm²/シーズンであり、3倍の違いがみられていた。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%であった。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あり、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た。また、2つの地域で

*おかもと・よしたか：千葉大学大学院医学研究院教授(耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学)、昭和59年秋田大学大学院修了、主研究領域/頭頸部腫瘍、上気道の免疫、アレルギー。

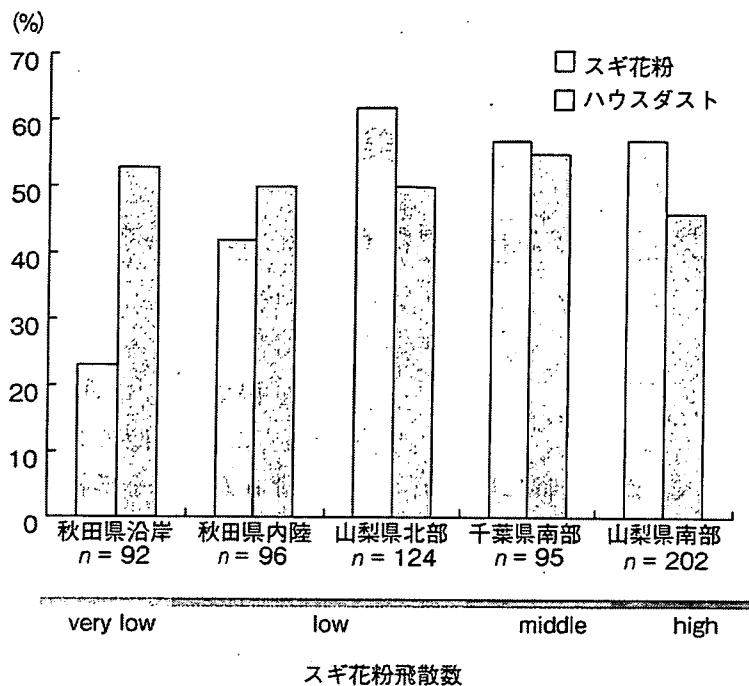


図1 各地域の小学生のスギ花粉, ハウスダストに対する感作率(2005年)
5地点7小学校での全校生徒(山梨),あるいは4,5年生全員を対象にした調査。
(岡本美孝:耳鼻咽喉科専門医通信 2006;89:11-12より引用)

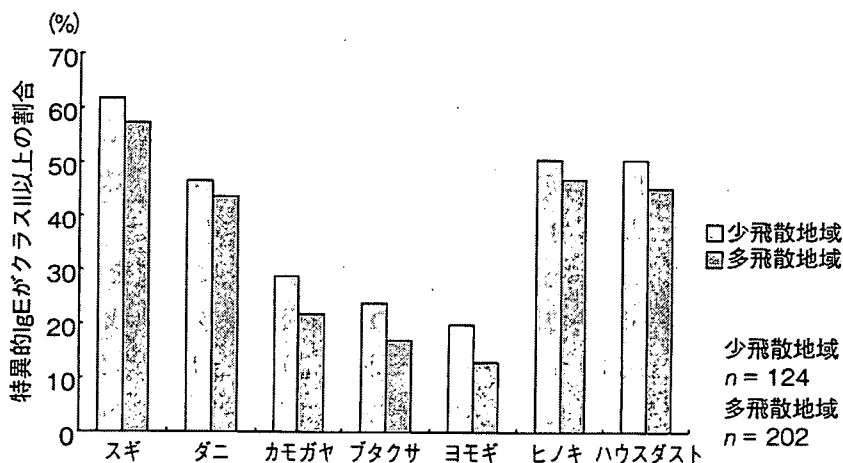


図2 代表的アレルギーに対する小学生の感作率
花粉飛散数の異なる2地域での各種抗原感作率 (IgE陽性率)の比較/山梨県北杜市
および南部町の4小学校での全校生対象調査。
[岡本美孝編:上気道アレルギー疾患研究—最近の進歩から(別冊 医のあゆみ), 医歯薬出版, 2007より引用]

男女数に差は認めなかった。

図2は, これらの地区の小学生の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%弱と高く, そのほかヒノキ

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て鼻症状ならびに眼症状を訴える児童の割合, すなわち