

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、発症率は高い結果であった。

一方、図1のスギ花粉飛散が比較的多い千葉県南部の丸山町(現南房総市)では、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月の血清中の特異的IgE抗体の検討を12年前から行っており、2005年と2000年、1995年を比較すると、スギをはじめ、いずれの代表的アレルゲ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た<sup>4)</sup>。

小学生未満の年少児での正確なアレルゲン感作率、発症率は不明であるが、千葉大学小児科アレルギー外来に通院中の喘息あるいはアトピー性皮膚炎患児をみると、2歳でスギ花粉に対する感作陽性率は10%を超えている。

## II. 長期経過

花粉症も含め、小児アレルギー性鼻炎患者の長期経過を明らかにするため、1970~1995年に千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来にて治療を受けた成人を含めたアレルギー性鼻炎患者全員に連絡を取り、当科への再受診を依頼した。その結果、177名が再診に応じてくださったが、当時成人で、通年性アレルギー性鼻炎の診断で薬物治療を中心に受けた患者(20名)の当時と比べた現在(平均15年経過)の症状は、改善以上50%、消失15%、当時小児で、通年性アレルギー性鼻炎として薬物治療を受けた群(16名)では改善以上25%、消失0%であった。成人でスギ花粉症と診断され薬物治療を受けた患者(28名)では、現在(平均23年経過)改善以上43%、消失0%、小児スギ花粉症患者(7名)においては現在(平均17年経過)改善以上

29%、消失0%であった。

他方、当時抗原特異的免疫療法を2年以上受けた群では、成人通年性アレルギー性鼻炎患者(21名)で改善以上81%、消失52%、小児通年性アレルギー性鼻炎患者(26名)で改善以上77%、消失8%、成人スギ花粉症患者(48名)で改善以上75%、消失2%、小児スギ花粉症患者(12名)で改善以上67%、消失8%であった。アレルギー検査の結果は皮内テストではハウスダスト、スギ共に数%に陰性化がみられたが、血清ハウスダストIgE抗体は、成人の4例のみ、スギIgE抗体は全例で陽性のままであった。すなわち、小児ハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎、小児スギ花粉症に対して、患者自身の判断で必要に応じて薬物治療を中心に行った群での10~30年の長期経過をみると20~30%程度しか改善がみられておらず、成人と比較して自然改善は不良である。抗原特異的免疫療法の改善以上の割合は小児でも70%前後と高く、効果が治療終了後も長期に持続することが明らかになった。ただし、消失あるいは治療不要の著明改善を示したのは20%程度であった。皮膚テスト、血清中特異的IgE抗体は20年以上の経過をみても陰性化はほとんどなく、また、症状の変化とは関連しなかった<sup>1)</sup>。

一方、千葉県丸山町では1995年以降、毎年スギ花粉飛散終了後に40歳代以降の人を中心にアレルギー性鼻炎の検診を行っているが(約1,500名参加)、40歳代、50歳代のスギ花粉感作率、発症率は11年間経過をみても低下は明らかではなかった。特に大量スギ花粉飛散がみられた2005年には抗体価は有意に上昇し、それまで感作陽性で未発症だった50歳代、60歳代でも30%前後に発症がみられていた。このことは一旦産生されるようになったIgE抗体は長期に産生が継続することを示し、感作率、発症率が増加している小児では一旦発症すると今後長期にわたり花粉症に苦しみ、また、たとえ現在発症していない感作陽性者も長期に発症

する可能性がある」と危惧される。

### Ⅲ. 小児花粉症患者の診察

#### 1. 症状

花粉症は3主徴であるくしゃみ、水様性鼻汁、鼻閉を中心に、そのほか、眼の痒み、喉の違和感、せきなどさまざまな臨床症状を来すが、成人と異なり小児、特に学童以下では訴えを自分でうまく伝えられないことも多い。表情、しぐさなどに対して注意深い観察が必要となる。鼻汁、鼻閉は幼児の場合、鼻をこすために外鼻孔の皮膚炎や鼻出血を起こすこともある。鼻粘膜が、浮腫状に腫脹すると鼻閉塞が起こり、次第に固定化し持続性となり、顔しかめぐせ (facial mannerism)、アレルギー性会釈 (allergic salute) などの表情をするようになる。

眼症状では、花粉などの抗原が眼結膜粘膜で抗原抗体反応を起こし、目頭や眼の中が痛痒くなり、発赤、充血、眼やにや流涙が起こる。下眼瞼が紫色、浮腫状になるアレルギー性くま (allergic shiner) となることもある。鼻炎が原因で夜間の睡眠障害を来し、日中の眠気、集中力低下の原因となることも少なくない。

#### 2. 診断

特にスギ花粉飛散期は、急性上気道感染の罹患が多い時期であり、鑑別は容易ではない。花粉症では、①発熱や咽頭痛の出現が少なく、あっても軽症なことが多い、②眼の痒み、充血といった眼症状が高率にみられる、③強弱こそあれ、症状が数週間続く、といった特徴がある。水様性の鼻汁からスメアを取り、ハンセル染色後に検鏡すると (1分間で可能)、通常多くの好酸球が見られ診断に役立つ。

花粉症の児童が急性上気道炎を合併すると、通常鼻症状は増悪するが、この際も増悪が単に花粉症によるのか感染によるのか、鑑別は容易ではない。鼻内は粘膜の発赤を認めることが多い。

表1 抗原回避のための環境整備

ダニ	●二重フィルター付きの掃除機
	●湿度を50%以下に
	●寝具をアレルギーのないカバーで包む
	●2週ごとに高温でベッド洗浄
	●木工、皮、プラスチック家財使用
花粉	●花粉数のモニターと飛散が多いときの屋外活動の自制
	●屋外活動後のシャワー使用による頭髮、皮膚からの花粉洗浄
	●花粉曝露を増加させる活動を避ける

#### 3. 治療

医師と保護者とのコミュニケーションが大切になる。小学校高学年以上では患児との良好なコミュニケーションで定期的な受診の必要性を自覚してもらい、納得を得るよう努力しなければならない。

##### (1) 抗原回避

花粉曝露を減らすことができれば症状の改善、消失を期待できるので、その指導は重要であろう。抗原回避のための環境整備を表1にまとめる。小児では花粉が飛散していても外で遊ぶことを禁止することは容易ではない。ただ、教室の窓を開けない、服をはたいて、付いた花粉を落として教室に入るように指導するなど学校の配慮は重要であろう。

##### (2) 薬物治療

薬物治療は原則として成人に準ずるが、小児適用の認められているアレルギー性鼻炎治療薬は少なく、また、小児用剤型をもつものでも、喘息では認められていてもアレルギー性鼻炎に適用のない薬剤もある。アレルギー性鼻炎治療薬の投与量は、小～中学生は成人の半量が基準となる。抗ヒスタミン薬の中枢抑制性副作用は成人と比較して少なく、逆に興奮の状態を誘発することもある。

局所への薬物スプレーは、喘息ほど難しくないが、時に親の助けが必要であり、鼻をかませた後行う。点鼻用血管収縮薬は、小児に対して

は倍量希釈して用いないと、傾眠、振戦、心悸を起こすことがあるので注意を要する。鼻噴霧用ステロイド薬は、通常量の使用では全身的副作用がほとんどみられないが、漫然とした使用は避ける。喘息合併児では吸入ステロイドとの長期併用には注意が必要であり、また小児では副鼻腔炎の合併も多く、マクロライド系薬などが他院で処方されていることもあり併用薬に注意する。

### (3) 抗原特異的免疫療法（減感作療法）

現在、アレルギー性鼻炎を治癒させることのできる可能性をもつ唯一の治療法である。特異的免疫療法は6歳以上に行われるが、喘息合併例には発作を誘発することもあり、投与抗原量の調節を慎重に行う必要がある。現行の皮下注射による免疫療法は、2年以上にわたり50回以上の通院が必要であること、また、まれとはいえアナフィラキシーなど重篤な副作用の発現がみられることなど、患児への負担が大きい。

欧州では皮下注射に代わって舌下投与による方法が重篤な副作用を回避する方法として認められている。小児スギ花粉症およびハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎患児を対象に舌下免疫療法の有効性、安全性を検討するための小児ボランティア患者64名に1～1年半のオープン試験を行ったが、重篤な有害事象は認めず、症状改善例もあり有効性が期待された。現在、二重盲検試験を実施しており、成人での検討も含めて舌下投与方法の普及が期待される<sup>1)</sup>。

### (4) 手術療法

小児に対する手術的治療法は確立されていないが、鼻ポリープ、高度の鼻中隔彎曲症は学童

では考慮されるが適応は限られる。花粉症に対するレーザー治療は効果の持続が一般的には短く、小児への適応は少ない。

## 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、花粉の大量飛散年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%を超えており、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、花粉飛散数のみでなく、児童の「体質」の変化に及ぼす他因子の関与が想定される。小児では、重複感作の割合も高く、小児スギ花粉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。

## ..... 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。平成18年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業報告書。
- 2) 岡本美孝、米倉修二、大川 徹他：小児アレルギー性鼻炎の疫学調査の問題点。小児耳鼻 2006; 27: 62-66。
- 3) 岡本美孝：小児アレルギー性鼻炎の成人への移行とその阻止。耳鼻咽喉科専門医通信 2006; 89: 11-12。
- 4) 岡本美孝：アレルギー性鼻炎の疫学—2005年の調査から。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、東京、2007。

厚生労働省科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)  
分担研究報告書

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 QOL に関する研究

分担研究者 後藤 穰 日本医科大学千葉北総病院耳鼻咽喉科

研究要旨

スギ花粉症は、季節中に患者の QOL の低下が高度で、社会生産性にも影響を及ぼす可能性が高い疾患である。主症状である、鼻や眼の症状以外にも様々な症状を呈し、その結果全体として QOL が下がる。今回の研究では、日本アレルギー性鼻炎 QOL 標準調査票 (2002 年度版) No.2 を用い、鼻や眼以外の症状について調査した。

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。診療ガイドラインが整備されアレルギー疾患の治療法が定着しつつあるが、スギ花粉症患者の治療に対する満足度は必ずしも高くはないというアンケート調査の結果がある。現代のアレルギー治療では高い有効性を追及するだけでなく、治療による満足度も同時に高めることが重要になってくる。治療法を客観的に評価するために様々な方法が考えられるが、そのひとつとして QOL 調査が有用である。2002 年、日本でもアレルギー性鼻炎に対して疾患特異的 QOL 調査票が発表され (日本アレルギー性鼻炎 QOL 標準調査票 JRQLQ)、臨床の場で利用できるようになった。これまでも、この質問票の No.1 を用いてスギ花粉症患者の QOL を調査した報告は多くあり、治療が有効であれば QOL も損なうことがない。今回は No.2 を使用し、スギ花粉症患者が鼻や眼症状以外にどのような症状を呈し、何が QOL を損なう要因になっているのか検討した。

B. 研究方法

スギ花粉症患者を対象に、スギ花粉季節中に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「のどがぜいぜい」「せきがでる」「痰がでる」「声がかれる」「のどがかゆい」「息が苦しい」「においがにぶい」「食べ物がまずい」「口が渇く」「耳がつまる」「皮膚がかゆい」「熱がでる」「頭痛がする」「いびきをかく」の 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。

C. 研究結果

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。15 質問項目合計の推移をみると図 1 のようになり、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、花粉が増えれば鼻眼以外の症状も悪化し、花粉が少なくなれば軽快する。

初期治療なし群の花粉飛散 4 週後と 8 週後の領域別変化を見ると、気道 (4 週後スコア  $2.7 \pm 3.2 \rightarrow 8$  週後スコア  $2.6 \pm 2.9$ )、のど ( $1.7 \pm 2.0 \rightarrow 1.4 \pm 1.8$ )、鼻閉 ( $1.9 \pm 2.4 \rightarrow 1.5 \pm 2.2$ )、口耳皮膚 ( $2.7 \pm 2.5 \rightarrow 2.3 \pm 2.3$ )、全身 ( $0.9 \pm 1.3 \rightarrow 0.8 \pm 1.3$ )、いびき ( $0.9 \pm 1.1 \rightarrow 0.9 \pm 1.1$ ) という変化で、花粉飛散数による鼻眼以外の症状の領域別スコアは変化しない。

6 領域のうち気道と口耳皮膚領域のスコアが高値になり、全身といびきは低値になる傾向があった。

D. 考察

QOL 調査は、患者サイドに立脚した評価基準であり、患者満足度に大きく影響を及ぼす重要な尺度である。従来の医療では臨床効果を判断するために理学的所見や検査結果だけが重視され、QOL のような患者が抱く印象や感想などは無視されがちだった。JRQLQ No.1 では鼻アレルギーに特異的な QOL スコアの変化を捉えることができたが、No.2 を使用することによって鼻眼症状以外の症状も患者 QOL に悪影響を与えていないかどうか調査することができた。

E. 結論

スギ花粉症患者はくしゃみや鼻汁、眼の痒みだけではなく、全身的な種々の症状や訴えを呈している。このような一見典型的でない症状によっても花粉症患者のQOLは損なわれる。的確な治療をすることによってトータルの花粉症症状を緩和し、患者のQOLや満足度を高めていくことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①花粉症の総合診療（2）－花粉症はスギだけ？－. Q&Aでわかるアレルギー診療
- ②抗原特異的免疫療法の EBM. アレルギーの臨床
- ③花粉症の総合診療（1）－花粉症はスギだけ？－. Q&Aでわかるアレルギー診療
- ④小児のアレルギー性鼻炎：経口薬物療法. ENTONI
- ⑤アレルギー免疫療法の普及をめざして－現状と将来－スギ花粉症に対する舌下免疫療法. 耳鼻免疫アレルギー
- ⑥スギ花粉症における初期療法開始時期の検討（2006年シーズン）. アレルギー・免疫
- ⑦アレルギー相談室 Q&A. アレルギーの臨床
- ⑧アレルギー性鼻炎. 総合臨床
- ⑨アレルギー性鼻炎と自律神経. アレルギー・免疫
- ⑩症候からみた小児の診断学：頭頸部の症候鼻汁、鼻閉. 小児科診療

⑪花粉症：花粉の防御. アレルギーの臨床

⑫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

⑬アレルギー疾患の性差：アレルギー性鼻炎の疫学－性差を中心に－. アレルギー・免疫

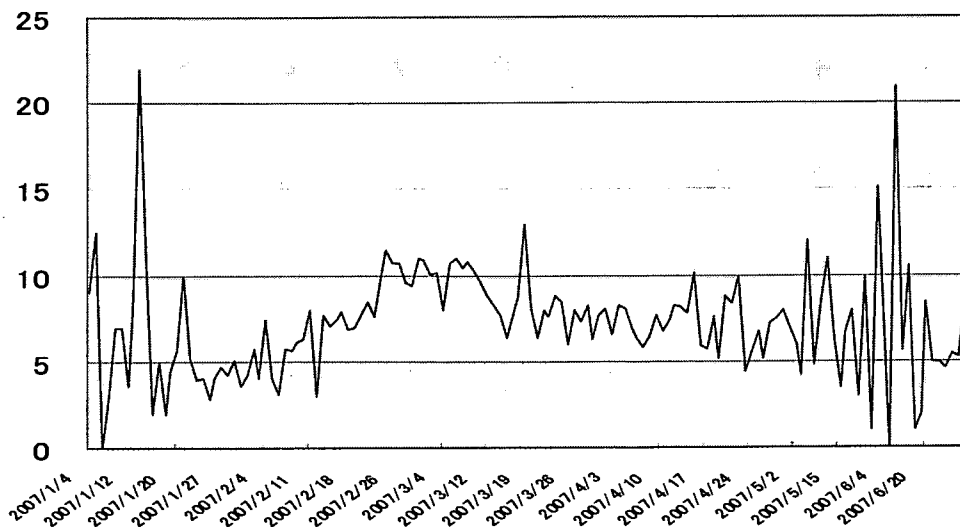
2. 学会発表

- ①アレルギー性鼻炎・花粉症：最近のトピックス. 第44回日本小児アレルギー学会 セミナー
- ②花粉症の最新治療第2世代抗ヒスタミン薬. 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会 シンポジウム
- ③アレルギー性鼻炎・結膜炎診療の諸問題根治療法. 第19回日本アレルギー学会春季臨床大会 シンポジウム
- ④花粉曝露室による第2世代抗ヒスタミン薬の薬効評価. 第60回臨床アレルギー研究会
- ⑤鼻アレルギー治療における抗ヒスタミン薬の位置づけ. 日本耳鼻咽喉科学会神奈川地方部会学術集会 特別講演
- ⑥鼻アレルギー治療における抗ヒスタミン薬の位置づけ. 第5回札幌耳鼻咽喉科疾患研究会 特別講演
- ⑦花粉症治療の最近の話題：抗ロイコトリエン薬による初期療法について. 埼玉アレルギー性鼻炎フォーラム 2008 特別講演

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

15質問項目合計



# アレルギー性鼻炎

*Allergic rhinitis - diagnosis & treatment*

特集

後藤 稜  
GOTOH Minoru

アレルギー疾患へのアプローチ Key words 鼻アレルギー ガイドライン 初期療法 免疫療法

アレルギー性鼻炎、花粉症の診断は、日常診療では比較的容易と考えられがちである。問診で症状や発症時期を聞き取り、的確な検査をすれば、まず間違った診断をすることは少ないだろう。この章では正確な診断をするための必要な知識を整理し、診断と治療について解説したい。

## 診断

### 1. アレルギー性かどうか

鼻アレルギー診療ガイドライン2005年版(改訂第5版)<sup>1)</sup>によれば、くしゃみ、鼻汁、鼻閉の症状があって、①血清特異的IgE抗体検査または皮膚テスト(皮内テスト、プリックテスト、スクラッチテスト)、②鼻汁好酸球検査、③鼻誘発検査、の3つのうち2項目以上陽性をアレルギー性鼻炎と診断できる。①は感作しているかどうか、③は発症しているかどうかの診断法である。小児や花粉症の非季節期の場合、これら3項目がすべて施行できなくても、典型的症状があり一項目が陽性であればアレルギー性鼻炎と診断してよい。しかし、鼻汁好酸球のみが陽性の場合には好酸球増多性鼻炎との鑑別に十分注意する。必要十分な検査をすれば、アレルギー性鼻炎の場合、95%程度までは原因診断が可能であると言われている。

血清特異的IgE抗体検査は、一度に多種類の抗

日本医科大学千葉北総病院耳鼻咽喉科 講師

原検索をできるので非常に有用な手段であるが、結果が出るまでに数日間を要することや、検査コストがかかるという問題がある。皮膚テスト(皮内テスト、プリックテストなど)は外来で容易に行え、15分後には結果が判定できるという利点がある。皮内テストが最も信頼性、再現性が高く、われわれの施設では皮内テストを行っている。検査日に10種類程度の検査を行うことができるが、幼児では疼痛のため施行できないことも多い。また、アレルギー用薬を使用していると偽陰性になることがあり、検査前には最低でも1週間は薬物の使用を制限する。皮内テストによる副反応やアナフィラキシーの可能性を考えれば、プリックテストを行う施設も多い。実際、米国アレルギー学会の指針でも、アレルゲンの診断にはプリックテストを勧めている。

鼻汁好酸球検査は、患者鼻腔から鼻汁を採取し検査する。綿棒で採取すると鼻粘膜上皮細胞などが混入するので、できるだけ薬包紙などの表面がツルツルの紙に鼻をかませ、それをスライドグラスに薄く塗布する。その後、乾燥させてハンセル

表1 病型分類(文献1より)

種類 \ 程度	+++	++	+	-	
くしゃみ発作 (1日の平均発作回数)	21回以上	20~11回	10~6回	5~1回	十未満
鼻汁 (1日の平均擤鼻回数)	21回以上	20~11回	10~6回	5~1回	十未満
鼻閉	1日中完全に つまっている	鼻閉が非常に 強く、口呼吸 が1日のうち、 かなりの時間 あり	鼻閉が強く、 口呼吸が1日 のうち、ときど きあり	口呼吸はまっ たたくないが鼻 閉あり	十未満
日常生活の支障度*	まったくでき ない	手につかない ほど苦しい	(++)と(+) の間	あまり差し支 えない	十未満

\*日常生活の支障度：仕事、勉学、家事、睡眠、外出などへの支障

表2 重症度分類(文献1より)

程度および重症度		くしゃみ発作または鼻漏*				
		+++	++	+	-	-
鼻閉	+++	最重症	[黒塗り]			
	++	最重症	重症	[黒塗り]		
	+	最重症	重症	中等症	[黒塗り]	
	-	最重症	重症	中等症	軽症	[黒塗り]
	-	最重症	重症	中等症	軽症	無症状

\*くしゃみや鼻漏の強い方をとる

[白塗り] くしゃみ・鼻漏型 [黒塗り] 鼻閉型 [黒塗り] 充全型

従来の分類では、重、中、軽症である。スギ花粉飛散の多いときは重症で律しきれない症状でも起こるので、最重症を入れてある。

染色液(エオジノステイン)で染色し、顕微鏡で好酸球数の程度を判定する。簡易法で行えば乾燥後数分間で検査できるので習得すべき方法である。花粉症では検査日によって好酸球が陽性でない場合も多いので、疑わしい場合には外来で再検することが必要である。

鼻誘発試験は、唯一発症しているかどうかを評価できる方法である。誘発ディスクの種類が限られており(日本では、ハウスダスト、ブタクサのみが鳥居薬品から市販されているだけである)、実施にはどうしても制限がついてしまう。われわれの施設では、市販されていない抗原の場合、コントロールディスクに診断用エキスを滴下し診断用に用いることもある。鼻誘発検査は、確定診断に非常に有用な検査だが、耳鼻咽喉科診察の手法ができないと不可能な検査法である。

## 2. 病型診断(表1)

ガイドラインにある治療法を選択する場合、病型と重症度の判定が必要になる。病型診断は、くしゃみ・鼻漏型、鼻閉型、充全型の3つに分類できる。くしゃみと鼻漏は、主にヒスタミン刺激による知覚神経反射と鼻腺からの分泌によるところが大きい。これらの症状は、ほぼパラレルに推移することが多く、くしゃみだけ、鼻汁分泌だけを呈する症例は少ないと考えられている。くしゃみ、鼻漏のどちらかひどいほうの重症度を、くしゃみ・鼻漏型の重症度とする。鼻閉は、主に血管に作用するロイコトリエンなどを代表とする化学伝達物質によって、血管拡張や細静脈からの漏出によって引き起こされる。充全型は、この2つの症候が同程度に現われたものである。

### 3. 重症度診断(表2)

重症度の診断は、治療法を選択する時に必要な項目である。軽症例の治療法、重症例の治療法、どの重症度にも必要な治療法などがガイドラインには推奨されている。重症度によって治療方針を検討することが重要なのは言うまでもないが、薬剤の選択に限れば、病型診断を重視した処方内容を検討するのが実情に即している。



#### 専門外来での検査

以上のような診断手順を経て、免疫療法を導入する場合は抗原閾値検査を行う。

抗原閾値検査では、患者の症状を引き起こしているアレルゲンに対し、10倍希釈ごとに診断液を作成し、皮内反応が初めて陽性になる最小の濃度(反応閾値)を決定する。喘息などの合併症例では、反応閾値を10倍希釈した濃度から免疫療法を導入するが、ほとんどの症例では反応閾値から免疫療法を開始できる。日本医科大学耳鼻咽喉科では、閾値の0.05ml からスタートして0.1ml→0.3ml→0.5ml と増量し、10倍濃い濃度の0.1ml→0.3ml→0.5ml と順次漸増して注射している。



#### 治療法の選択

I型アレルギー疾患の典型である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4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重要である。

##### 1. 抗原除去・回避

花粉症の場合、マスク、メガネ、空気清浄機、掃除機、吸入器などさまざまな花粉症用商品が市販されている。最近では玄関にエアシャワーが装備されたマンションもあり、室内への花粉の侵入を効率的に減らすことが可能になった。

マスクは従来からあるガーゼ素材のものや不織

布でできたもの、平面的なものや立体マスクなどの種類がある。また、鼻内に塗布する軟膏状のものや鼻腔内に挿入する小型のものまである。不織布製のマスクは、素材としては花粉を95~99%通過させないと宣伝しているが、構造的に隙間ができればそこから花粉は侵入してしまう<sup>2)</sup>。

メガネは側面に花粉を防ぐためのプロテクターがついた、ゴーグルのような構造になったものが多い。

空気清浄機、掃除機は花粉を含めて抗原物質を除去するためには重要なアイテムである。しかし、花粉は屋外と異なり室内では速やかに落下するので、空气中に浮遊することは少ない。室内の花粉を少なくすることよりも花粉を室内に持ち込まないことが大切である。

##### 2. 薬物療法

鼻アレルギー診療ガイドライン2005年版(改訂第5版)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3)。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薬の併用が推奨されている。

###### 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。

###### 2) 軽 症

軽症例では、病型による薬剤の変更は必要ない。症状に応じて鼻噴霧用ステロイド薬を併用しても良い。

###### 3) 中 等 症

中等症以上になると、病型を考慮した薬剤の選択が重要である。くしゃみ・鼻漏型では、抗ヒス



表3 重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択(文献1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 完全型	くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を 主とする完全型
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, ②, ③のい れか一つ	①第2世代 抗ヒスタミン薬 ②鼻噴霧用 ステロイド薬  ①と点眼薬で治療 を開始して, 必要 に応じて②を追加	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 方で治療開始することもある
			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			

タミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬でよいが、鼻閉型では抗ロイコトリエン薬の併用をすべきである。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

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。鼻閉型では、鼻噴霧用ステロイド薬と抗ロイコトリエン薬および第二世代抗ヒスタミン薬の三剤を併用する。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α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。また内服のステロイド薬も、1~2週間程度に処方制限することが大切である。

3. 手術療法

入院下に行う下鼻甲粘膜切除術や粘膜下下甲介切除術や、外来で行うレーザー下甲介粘膜焼灼術などが代表的である。

手術療法の利点は、術後早期から効果が実感できるという点である。他の治療法では効果が少ない鼻閉に対しても有効性が期待できる。しかし、術後に鼻粘膜腫脹が再発するケースも多く、われわれの施設では再発予防のために、術後症例に対しても免疫療法を実施するように推奨している。免疫療法の通院期間を短縮するために、術後入院中の期間を利用してrush immunotherapyを行うこともしている<sup>3)</sup>。退院時には維持量近くまで到達できるので、その後の免疫療法の継続が容易になる。

4. 免疫療法

薬物療法や手術治療は対症療法であるが、免疫療法は根治的治療と位置づけられている。すなわち、長期寛解や治癒を導く可能性や疾患の自然経過に介入していると考えられている。最近、小児

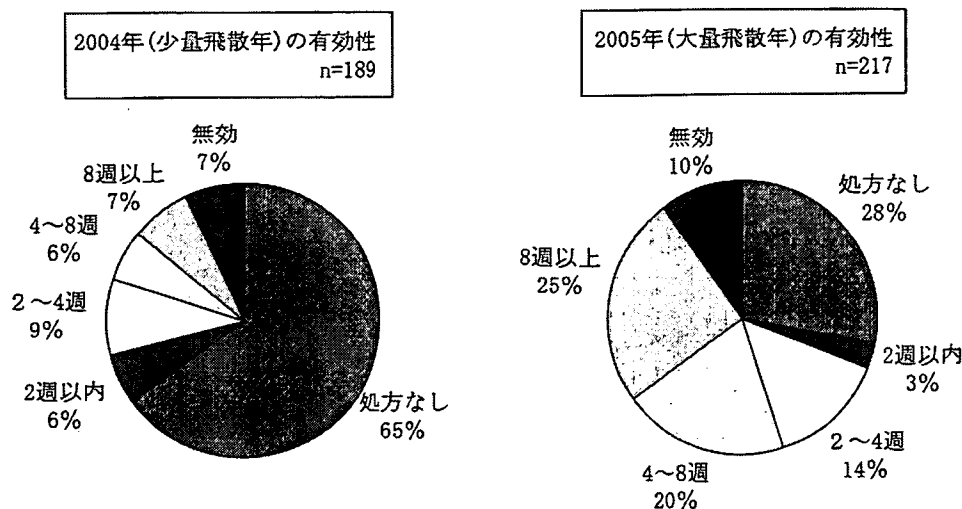


図1 スギ花粉症に対する免疫療法の効果  
花粉飛散期に2週間以上継続する最高の重症度が軽症以下のものを有効とした。

領域では早期介入(early intervention)の重要性が注目をされている。ある抗原に対して免疫療法を行うと、他の抗原に対する発症をも減少させたり、花粉症治療のために免疫療法を行った患者群では喘息の発症率を減少させたりしたという論文がある<sup>4)</sup>。

免疫療法の効果を高めるためには主要抗原を高濃度に含む標準化エキスを使用することが重要であるが、本邦では唯一スギの治療エキスだけが標

準化されている。この治療エキスを使用した日本医科大学での成績で、2004年の少量飛散年と2005年の大量飛散年の治療成績を示す(図1)。免疫療法の効果は、スギ花粉量に大きく影響を受けるのは事実だが、2005年のようにきわめて大量にスギ花粉が飛散した年でも、シーズン中に薬物を使用せずに重症度を軽症以下に制御できた症例が30%弱あったことの意義は大きい。

文 献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン2005年版(改定第5版). ライフ・サイエンス.
- 2) Gotoh M, Okubo K, Okuda M: Inhibitory effects of facemasks and eyeglasses on invasion of pollen particles in the nose and eye: a clinical study. *Rhinology* 43: 266-270, 2005.
- 3) 杉崎一樹, 後藤 稔, 大久保公裕ほか: 急速減感作療法の安全性と効果 術後施行例について. *日本鼻科学会会誌* 41(3): 289, 2002.
- 4) Möller C, Dreborg S, Ferdousi H. A, et al: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol* 109: 251-256, 2002.

## スギ花粉症に対する舌下免疫療法

後藤 稔, 大久保公裕, 島田 健一, 八木 聡明, 奥田 稔

日本医科大学耳鼻咽喉科

(2007年5月7日受付)

## Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis

Minoru Gotoh, Kimihiro Okubo, Kenichi Shimada, Toshiaki Yagi, Minoru Okuda

Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School

### ABSTRACT

Allergen immunotherapy is believed to be a curative treatment for allergic diseases. Despite the established efficacy of injection immunotherapy, it has not been a popular route of administration due to its invasiveness and risk of adverse events including anaphylactic shock. A viable alternative is the sublingual immunotherapy (SLIT).

Until recently, allergen immunotherapy in Japan includes only the injection route, the sublingual route were not administered. Thus far, with the exception of the pilot study documented hereinafter, there's been no record of any studies conducted to evaluate the efficacy and safety of SLIT.

Upon receipt of approval from the Ethics Committee of Nippon Medical School, administration of a therapeutic extract was started. Clinical efficacy of SLIT on patients with Japanese cedar pollinosis, effects of the SLIT on the quality of life (QOL) based on the Japanese Allergic Rhinitis QOL Standard Questionnaire (JRQLQ), and incidence of side effects in the patients were investigated.

The mean severity scores between February and April were lower in the patients undergoing SLIT in comparison with the patients undergoing pharmacotherapy. The mean QOL total scores between February and April were lower in the SLIT group. During the study, no side effects or adverse events were reported. The results suggested that SLIT for Japanese cedar pollinosis is safe and effective.

In Japan, SLIT for cedar pollinosis has just started. To improve efficacy and safety of SLIT in larger patient and for different allergens such as house dust, mites or animal dander, further investigations and studies are required.

**Key words:** sublingual immunotherapy, pollinosis, QOL

**Abbreviations:** SLIT, sublingual immunotherapy; QOL, Quality of life; JRQLQ, Japanese Allergic Rhinitis QOL standard Questionnaire; LNIT, local nasal immunotherapy; OIT, oral immunotherapy; LBIT, local bronchial immunotherapy

### 1. はじめに

現代のアレルギー疾患治療における第1選択は薬物療法である。臓器特異的には、鼻では手術療法があったり、皮膚では光線療法があったりするが、特に肺、下気道のアレルギー反応を制御するには薬物療法の役割が大部分を占めている。しかし、薬物療法は対症療法であり、原因によ

て治療を変えるわけではない。抗原がスギ花粉でもダニ、ハウスダストでも、病型によって薬剤の組み合わせは変更するが、基本的には同様の治療戦略を行うのみである。

免疫療法 (immunotherapy) は患者の原因抗原を治療に用いるもので、対症療法とは異なり、アレルギー疾患を根治、長期寛解させる可能性のある唯一の治療法である。1911年に Noon L が Lancet に報告して以来 90 年以上の歴史がある方法で、まさに「毒をもって毒を制す」治療法である。Noon が当時行っていた手技は、原因となる花粉から抽出したエキスを少しずつ増量しながら患者に注射する

### 3. 舌下免疫療法

方法だが、これは現在と大きく変わっていない。根治療法である免疫療法だが、疼痛などの侵襲があることや副作用としてアナフィラキシーショックを起こす危険性があることなどから、本邦では実際にはあまり普及していない。このような欠点を解決する方法として、欧米では局所免疫療法 (local immunotherapy) が試みられている。局所免疫療法とは、鼻粘膜 (local nasal immunotherapy; LNIT)、腸管粘膜 (oral immunotherapy; OIT)、気管粘膜 (local bronchial immunotherapy; LBIT) に抗原を投与するもので、これらの中では舌下免疫療法 (sublingual immunotherapy; SLIT) が最も実用化が進んでおり、フランス、イタリアなどでは臨床使用されている国もある。

### 2. 免疫療法の位置づけ (現行の注射法)

現在の日本では、免疫療法といえば注射法によるもので他に方法はない。このことは欧米から大きく遅れているところである。

鼻アレルギー診療ガイドライン (第5版) では、鼻アレルギーの治療方針について表のように示されている (表1)。旧版から修正された点は、免疫療法は軽症以上の症例に行うべきと記載されるようになったところである。「治す」という観点に立てば、軽症例であっても積極的に免疫療法を導入し、「症状を抑える」だけの対症療法よりも「治癒や長期寛解を期待できる」免疫療法を選択すべきである。しかし注射法では、定期的な通院が困難な症例や、症状をいち早く緩和したいと希望する患者には免疫療法は受け入れられないし、小児には対しては5~6才以上でないと実施できない。

なぜ今、舌下免疫療法が注目されているのか。

舌下免疫療法を現行の注射法と比較すると、幼少児にも投与できること、ショックを起こさないこと、通院回数を少なくできること、さらに海外では医療費が削減できることなどがメリットとして挙げられている。治療効果そのものについては注射法と大きな差はないと考えられているが、従来の方法に付随していた欠点を払拭できると期待されている。

今のところ舌下免疫療法の作用メカニズムについては、一定の理解は得られていない。従来の免疫療法では、Th1/Th2 バランスの是正や T cell anergy によって T 細胞機能が変化し治療効果が発揮されていると考えられているが、舌下免疫療法も概ね同様の機序によって効果が得られていると考えられる。

舌下免疫療法の先進国である海外の報告では、ハウスダスト<sup>1)3)</sup>、grass<sup>4)7)</sup>、weed<sup>8)</sup>、Parietaria<sup>9)10)</sup> に対するランダム化比較試験があり、臨床症状の改善度、副作用の発現頻度の少なさにおいてプラセボと比較して有用性がある。

このような治療法を日本でも実用化できるように、我々は厚生労働省研究班を中心に臨床研究を行っている。具体的な方法は以下の通りである。

#### 【方法】

2003年は Hollister-Stier 社製の日本スギ抗原エキス (1:20) を用い、非盲検試験を行った。2005年は鳥居薬品の標準化スギ治療エキスを使用し、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

抗原エキスをパンくずにしみ込ませ、舌下に約2分間保持し、その後吐き出させた (舌下吐き出し法)。第1週か

表1 通年性アレルギー性鼻炎の治療

重症度	軽症	中等症		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第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬	①第2世代抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③鼻噴霧用ステロイド薬	①抗LTs薬 ②抗PGD <sub>2</sub> ・TXA <sub>2</sub> 薬 ③鼻噴霧用ステロイド薬	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薬または抗PGD <sub>2</sub> ・TXA <sub>2</sub> 薬
	①, ②のいずれか一つ	①, ②, ③のいずれか一つ 必要に応じて①または②に③に併用する			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
				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		

表2 投与スケジュール (標準化エキス用)

	1 週目 2JAU/ml	2 週目 20JAU/ml	3 週目 200JAU/ml	4 週目 2000JAU/ml	5 週目以降 2000JAU/ml
1 日目	1 滴	1 滴	1 滴	1 滴	
2 日目	2 滴	2 滴	2 滴	2 滴	
3 日目	3 滴	3 滴	3 滴	4 滴	20 滴
4 日目	4 滴	4 滴	4 滴	8 滴	
5 日目	6 滴	6 滴	6 滴	12 滴	
6 日目	8 滴	8 滴	8 滴	18 滴	
7 日目	10 滴	10 滴	10 滴	20 滴	20 滴

季節中からは1週間に1回の割合で2000JAU/mlを20滴舌下への滴下を続ける。季節後は2週間に1回。

第3週までは、週1回外来を受診させ、その後は2週間に1回外来受診したときに治療エキスを供与し、自宅で投与させた。表2のスケジュールのように投与量を増量し、投与させた。

### 1) 臨床症状の変化

鼻アレルギー症状については、鼻アレルギー日記によって評価した。鼻アレルギー診療ガイドライン(改定第5版)<sup>11)</sup>に基づき、症状スコア、重症度スコアを計算した。最重症を4点、重症3点、中等症2点、軽症1点としてスコア化した。

### 2) 薬物スコア

ガイドラインに基づき、使用薬剤を点数化して評価した。具体的には、第一世代、第二世代抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬は1点、局所ステロイドは2点、点鼻血管収縮薬、点鼻抗コリン薬は1点、点眼抗ヒスタミン薬は1点、点眼ステロイドは2点、免疫療法の増量中の時期は0.5点、維持量は1点、抗ヒスタミン薬とベタメタゾンの合剤は3点と設定している。

### 3) QOLの評価

日本標準鼻アレルギーQOL調査票(2002年度版)(JRQLQ No 1)を用い、スギ花粉飛散季節中のQOLの変化を評価した。JRQLQはI, II, IIIの3部から構成され、I, 鼻眼症状、II, QOL質問項目、III, 総括評価(フェーススケール)である。

QOL質問項目は、「日常生活」「戸外生活」「社会生活」「睡眠」「身体」「精神生活」の6領域で構成され、「勉強・仕事・家事の支障」「精神集中不良」「思考力の低下」「新聞や読書の支障」「記憶力の低下」「スポーツ、ピクニックなどの野外生活の支障」「外出の支障」「人と付き合いの支障」「他人との会話・電話の支障」「まわりの人が気になる」「睡眠障害」「倦怠感」「疲労」「気分が晴れない」「いらいら感」「ゆううつ」「生活に不満足」の17項目の質問からなる。質問は、「ない」、「軽い」、「ややひどい」、「ひどい」、「とてもひどい」

の5段階で評価する。

今回の検討では、17項目のQOL質問項目のスコアを合計し季節中の変化を検討した。

#### (1) 2003年の結果

舌下免疫療法群5例、薬物療法群5例を対象にオープン試験を行った。対照とした薬物療法群は、使用薬剤の制限をつけず症状に応じて適宜投薬可能とした。

2003年スギ花粉飛散数は、千代田区で3622個/cm<sup>2</sup>の飛散数で、平年並みの花粉飛散数だった(東京都健康局の調査)。

鼻症状、重症度スコア、薬物スコア、QOLスコア(平均値)について比較すると、どの項目についても舌下免疫療法のほうがスコアが小さく、薬物療法よりも効果が高い傾向だった。各項目の推移について以下に示す。

#### ①舌下免疫療法による鼻症状(symptom score)の変化

2月から4月のsymptom score(平均)はそれぞれ、くしゃみが1.07、鼻汁1.30、鼻閉0.56、眼症状が0.39だった。月別の症状をみると、症状スコアではくしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼症状ともに3月が最も重症で、4月になると2月時の重症度に速やかに回復した。

#### ②薬物療法による鼻症状(symptom score)の変化

2月から4月のsymptom score(平均)はそれぞれ、くしゃみが1.07、鼻汁1.76、鼻閉1.01、眼症状が0.80だった。月別の症状をみると、症状スコアではくしゃみ、鼻汁、鼻閉、眼症状ともに3月が最も重症である点は、舌下免疫療法群と同様だが、4月の症状の軽症化が遅い傾向だった。

#### ③重症度の変化(図1)

舌下免疫療法を行った症例の2月から4月の重症度スコア(平均)は1.44、薬物療法を行った症例の平均重症度スコアは1.86だった。

#### ④薬物スコアの変化

舌下免疫療法を行った症例の2月から4月のmedication score(平均)は0.21、薬物療法を行った症例の平均medication scoreが1.85だった。

#### ⑤QOLの変化(図2)

QOL質問項目(6領域17項目)の合計スコアの変化を比較した。舌下免疫療法の季節中のQOLスコア(平均)

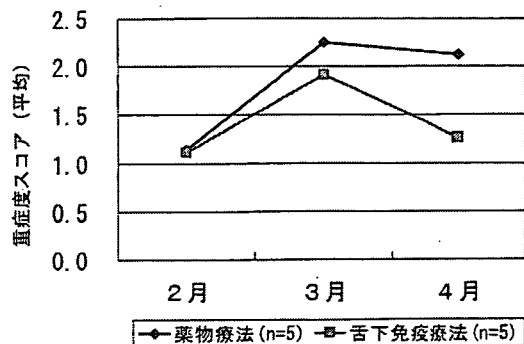


図1 重症度スコアの変化。スギ花粉が本格的に飛散する3月以降には重症度が悪化する。舌下免疫療法群では薬物療法群と比較すると悪化する程度が低く抑えられている。

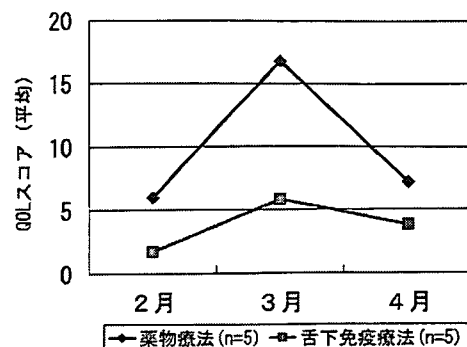


図2 QOLスコアの変化。症状が悪化すればQOLも正の相関を示して悪化するが、舌下免疫療法群では季節中のQOLの悪化も軽度である。

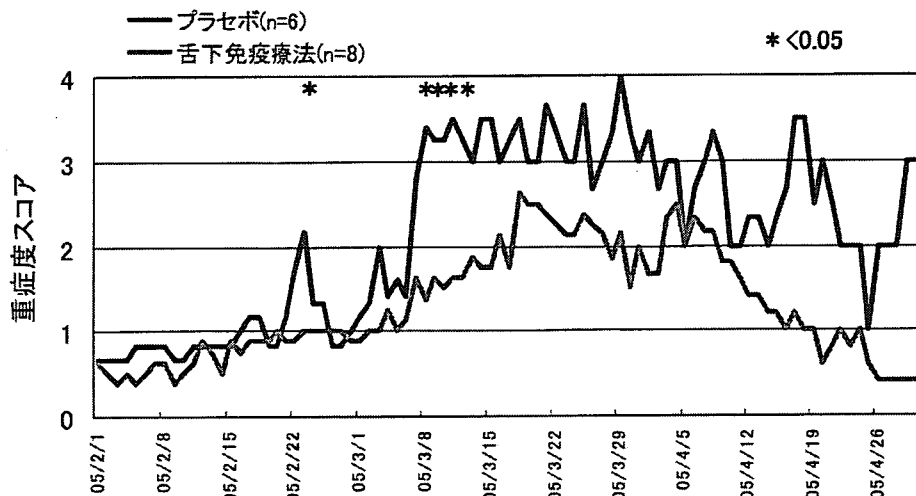


図3 2005年重症度スコアの変化。二重盲検試験でも舌下免疫療法の効果が確かめられた。舌下免疫療法群では、スギ花粉が大量に飛散する3月から4月にかけても重症度スコアが有意に低値で推移した。

は3.82, 薬物療法のQOLスコア(平均)は10.0だった。

#### ⑥副作用の発現

舌下免疫療法施行中に全身性副作用および局所の副作用は全く認めなかった。

#### (2) 2005年の結果

2005年以降は、プラセボ対照二重盲検比較試験を行っている。2005年のスギ花粉飛散数は10,625個/cm<sup>2</sup>(東京都千代田区)と非常に多い飛散数だった。2004年10月から新に投与を開始し、約半年後である花粉季節の治療効果を評価した。舌下免疫療法群11人(平均年齢39.2歳)、プラセボ群6人(平均年齢37.3歳)が試験に参加した。症状スコアは鼻アレルギー日記により集計し、統計学的にはMann-WhitneyのU検定で解析した。p<0.05を有意差ありと判断した。

#### ①重症度スコアの変化(図3)

日々の症状を評価すると季節中のいくつかのポイントで、舌下免疫療法群の重症度スコアがプラセボ群よりも有意に少なかった。

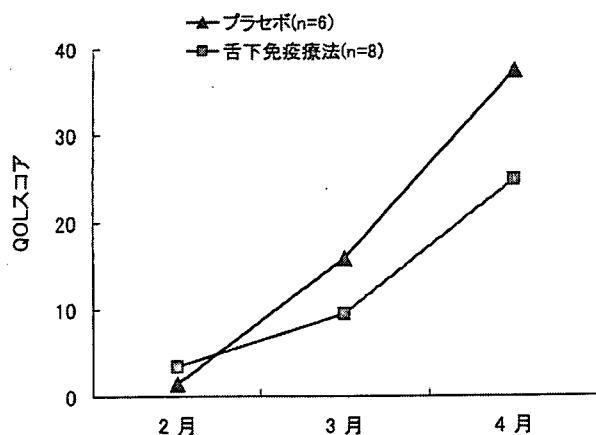


図4 JRQLQによるQOLの評価。舌下免疫療法群とプラセボ群ともに、花粉飛散数が多くなるとQOLは悪化する。しかし、実薬群ではQOLの悪化を軽度に抑えられる傾向にある。

#### ②QOLスコアの変化(図4)

舌下免疫療法群、プラセボ群ともに3月、4月になるにしたがってQOLが悪化した。しかし、このとき舌下免疫療法群での悪化の程度が少ない傾向を示している。

## ③副作用の発現

舌下免疫療法施行中に全身性副作用は全く認めなかった。口腔内のピリピリ感、違和感などの局所症状を少数に認めた。

## 4. 考察

スギ花粉症は日本国民の約13%が罹患している疾患であり<sup>12)</sup>、近い将来もスギ花粉飛散数が増加し、患者数がさらに増えると危惧されている。スギ花粉症は2月に花粉が飛散開始しはじめ、4月まで続く日本固有の花粉症で、3月中旬の飛散がピークになる時期に最も重症化した患者が多くなる。大量の抗原に繰り返し暴露されると、抗原抗体反応は強くなり、わずかな抗原量でも強い症状が発現してしまう(気道過敏性亢進)。このことが花粉症を重症化させる重要なメカニズムのひとつであると考えられている。スギ花粉症は海外の代表的な花粉症であるチモシー、ブタクサよりも重症化した患者が多く、症状が約3ヶ月間も長期間続くため、社会生産性にも大きく影響を及ぼしている<sup>13)</sup>。

これまで日本では舌下免疫療法に関する報告は少なく<sup>14)15)</sup>、スギに対しても舌下免疫療法が有効かどうか検討した。舌下免疫療法は、局所免疫療法の中でも副作用が少なく、効果も高いという評価が高まっている治療法で、ヨーロッパではすでに実用化されている国もある。WHO position paper<sup>16)</sup>にあるように局所免疫療法のような新しい投与経路(alternative pathway)の開発やペプチド療法のようなアナフィラキシーを起こしにくい治療法を開発することは、全世界的にも望まれている。

今回検討したスギ花粉症に対する舌下免疫療法は、スギ花粉飛散後期の症状増悪を抑制し、全般的にはシーズンを通して重症度を軽症化させる傾向にあった。抗原特異的に治療効果を生じさせる免疫療法は、抗原暴露による鼻粘膜過敏性の亢進を抑制することによって、シーズン後半の症状の増悪を制御しているのかもしれない。花粉シーズン中のQOLの悪化についても、舌下免疫療法は最小限に抑えることができた。さらに全身性の副作用も全く起こらず、安全に治療を継続できた。

今後もより多くの患者について詳細な検討を行う必要があるが、スギ花粉症に対する舌下免疫療法は海外の他のアレルギーの報告と同様に安全性が高く、治療効果も期待できる方法であると考えられる。

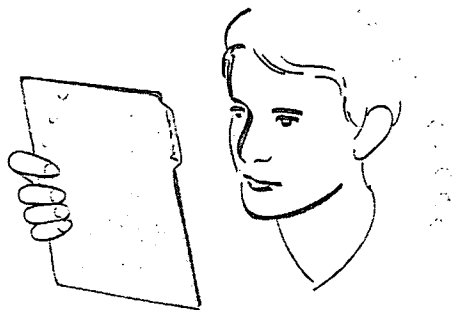
## 5. 結語

鼻アレルギーに対する舌下免疫療法は、日本ではスギ花粉症に対して始まったばかりである。今後は投与スケジュールの改良や、より高い効果を期待できる投与量を設定し、多くの鼻アレルギー患者の治療に利用することが必要である。このために現在、厚生省研究班を中心に多施設でのスタディーが進行している。

今後はスギ花粉症だけでなく、鼻アレルギーの重要な抗原であるダニなどの他の抗原についても応用し、さらには成人だけでなく小児に対しても研究すべき課題である。

## 文 献

- 1) Tari, M.G., Mancino, M., et al.: Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 18: 277-284, 1990.
- 2) Mungan, D., Misirligil, Z., et al.: Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma: a placebo controlled study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 82: 485-490, 1999.
- 3) Guez, S., Vatrinet, C., et al.: House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 55: 369-375, 2000.
- 4) Di Rienzo, V., Puccinelli, P., et al.: Grass pollen specific sublingual/swallow immunotherapy in children: open-controlled comparison among different treatment protocols. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 27: 145-151, 1999.
- 5) Hordijk, G.J., Antvelink, J.B., et al.: Sublingual immunotherapy with a standardised grass pollen extract; a double-blind placebo controlled study. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 26: 234-240, 1998.
- 6) Clavel, R., Bousquet, J., et al.: Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 53: 493-498, 1998.
- 7) Pradalier, A., Basset, D., et al.: Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 54: 819-828, 1999.
- 8) Valle, C., Bazzi, S., et al.: Effects of sublingual immunotherapy in patients sensitised to Ambrosia. An open controlled study. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 28: 311-317, 2000.
- 9) Troise, C., Voltolini, S., et al.: Sublingual immunotherapy in Parietaria pollen-induced rhinitis: a double-blind study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 5: 25-30, 1995.
- 10) Purello D'Ambrosio, F., Gangemi, S., et al.: Sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo controlled trial with Parietaria judaica extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy* 54: 968-973, 1999.
- 11) 鼻アレルギー診療ガイドライン 2005年版(改定第5版). 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. ライフ・サイエンス.
- 12) Okuda, M.: Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 91: 288-296, 2003.
- 13) 大久保公裕, 小林 慎: 花粉症治療における労働生産性の意義. *Allergology & Immunology* Vol. 14, No. 2, 2007.
- 14) 大久保公裕, 後藤 稔, 他: スギ花粉症に対する舌下抗原特異的免疫療法. —パイロットスタディー—. *日鼻誌* 41: 30-35, 2002.
- 15) Gotoh, M., Okubo, K.: Sublingual Immunotherapy for Japanese Cedar Pollinosis. *Allergol. Int.* 54: 167-171, 2005.
- 16) Bousquet, J., Lockey, R., et al.: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102: 558-562, 1998.



私のアレルギー診療

## 花粉症の総合的診療(1)

—私は花粉症です！—

後藤 穰

日本医科大学千葉北総病院耳鼻咽喉科

毎年、年が明けスギ花粉症の季節が近づくと、テレビ、新聞などのマスコミを通じてスギ花粉症に関するニュースが発表されます。今年の花粉飛散数は多いとか、健康ブームの昨今ではどのような食品を食べると花粉症が治るとか、新しい治療法にはどのようなものがあるのか等々…信頼できるものから、まだ実験段階のものまでさまざまなレベルの情報が発信されます。この季節、スギ林が強風でなびき、大量のスギ花粉が飛散している映像をテレビ見るとそれだけで症状が誘発されるという人もいます。重症の患者さんにとっては、新年の晴れがましい気分から一転、つらい花粉症シーズンが到来してしまいます。

スギ花粉症は近年増加傾向にあると言われ、これは戦後植林したスギが成長し、花粉飛散が盛んになった時期と一致します。奥田の疫学調査では日本全国のスギ花粉症有病率は約13%と報告されていますが<sup>1)</sup>、もしこのままスギ花粉飛散数が増加し続ければ患者数もますます増えると危惧されています。

このような状況では、1月から2月にかけて、くしゃみや鼻汁が始まると「私もスギ花粉症になった」と自ら診断をつけてしまう患者さん(?)もいらっしゃいます。では、このような人は本当にスギ花粉症と診断して良いでしょう

か? ほかの疾患の可能性はないでしょうか?

### (2月上旬の耳鼻科診察室)

患者:「くしゃみと鼻水で困っています。スギ花粉症の薬をください」

私:「わかりました。でも治療の前に少し話を聞かせてください。いつから症状がありましたか? それから、その症状は約何年前からありますか?」

患者:「1月下旬からで今年初めてです。去年はなんともありませんでした」

私:「では、スギ花粉症かどうか診断する必要がありますね。」

患者:「えっ、スギ花粉症じゃあないんですか? 友人に聞いたら、花粉症だねって言われました」

私:「確かにスギ花粉症の可能性が高いですが、花粉症かどうか、ほかのアレルギー体質もないか、一度調べてみる必要があります。では、診察を始めましょう。」

スギ花粉症を代表としたアレルギー性鼻炎の診断は、くしゃみ、鼻汁、鼻閉などの臨床症状があって、なおかつ次の3項目の検査のうち2項目が陽性であることが必要です。3項目とは①皮膚テストまたは血清特異的IgE



表1 感染症とアレルギー性鼻炎との鑑別

	病因	発症	症状	鼻汁	鼻鏡所見	全身症状	経過	随伴症
アレルギー性鼻炎	花粉症		花粉開花期 (春、夏、秋)、 発作性	くしゃみ、 水性鼻汁、 鼻閉、 眼や鼻の かゆみ		発赤、 腫脹、 水性鼻汁	開花期中	眼、咽頭、 皮膚症状
	通年性アレルギー		気温の変 化、 朝起床時な ど発作性	多量、水性	蒼白腫脹、 粘膜肥厚、 水性鼻汁	寒気、頭痛	通年性	喘息、 アトピー性 皮膚炎、 眼アレルギー
急性鼻炎	かぜ、 感染、 急性伝染病	かぜが 多い、 成因による	乾燥感、 くしゃみ、 鼻汁、 鼻閉、頭痛	多量、 水性→粘膿 性、脱離上 皮細胞	発赤、 腫脹、 浮腫	発熱、 頭痛、全身 倦怠感、 咽頭痛	1~2週間	副鼻腔炎、 咽喉頭炎、 下気道炎
急性・慢性副鼻腔炎	急性副鼻 腔炎、 かぜ、 感染、 歯カリエス	成因による	頭痛、 頬部痛、 歯痛(急性) 鼻閉、鼻漏、 嗅覚障害	粘膿性、 ときに悪臭	発赤、 腫脹、 中鼻道浮腫 状膿汁	発熱、 頭痛、全身 倦怠感 (急性)	1~2週間 (急性)	同上、まれ に眼症状、 頭蓋内合併 症

抗体検査、②鼻汁好酸球検査、③鼻誘発検査です。①は抗原に感作されているかどうかの検査で、③は実際に発症しているかどうかの検査です。最近では一度に血清特異的IgE抗体検査を10項目以上行うことができますが、このとき、抗体陽性でも実際に症状を出しているかどうか評価することが重要です。実際、ある抗原に対する抗体が陽性(感作されている状態)でも、必ずしも症状が出る(発症している状態)とは限りません。鼻誘発検査で陽性であれば確定診断できますが、誘発検査を行えない場合には症状のある時期と抗原の存在する時期が一致すること、抗原がある場所を生活圏としていないかどうか検討し、診断を確定する必要があります。

では症状について詳しく教えてください」

患者：「今年に入って1月中旬ごろから、くしゃみや水っぽなが出るようになりました。熱は平熱ですが、何となくだるい感じがあります。目も痒みがあります。今のところ我慢できないほどではありません」

私：「水様性鼻汁、くしゃみは花粉症の典型的な症状ですが、急性鼻炎、つまり鼻風邪やウイ

ルス感染でも同じ症状が出ます。しかし、上気道感染による風邪症状は、長くて1~2週間程度で治りますし、花粉症なら発熱などの全身症状を伴うことはほとんどありません(表1)<sup>2)</sup>。では、鼻の中の診察(鼻鏡検査)をします。椅子に深く腰掛けてください。

鼻の粘膜が充血して発赤していますね。下鼻甲介の粘膜も腫脹しています」

患者：「鼻の中をみると区別がつかないのですか?」

私：「花粉症初期の1月から2月では、アレルギー性鼻炎の鼻粘膜と急性鼻炎やウイルス感染の粘膜所見との区別がつかないこともありますが、粘膜腫脹の程度、色調、鼻汁量は重要な所見です。また副鼻腔炎や鼻中隔彎曲症などが無いかも確かめる必要もあります。では次に、鼻汁をとって鼻汁中の好酸球の有無を検査してみましょう。好酸球の有無はアレルギー性鼻炎の診断に重要なポイントです。それは、アレルギー反応が起きると鼻粘膜局所に好酸球が集まり、好酸球から産生されるロイコトリエン、トロンボキサンなどによって鼻症状、特に鼻閉が起こるからです。また好酸球に含まれる分泌顆粒によって組織が傷

アレルギー性鼻炎の診断

表2 主な花粉症原因植物の開花期

花粉名	地域	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月
ハンシキ属 (カバノキ科)	北海道				■	■	■	■					
	関東			■	■	■	■	■					
	関西			■	■	■	■	■					
	九州			■	■	■	■	■					
スギ (スギ科)	北海道			■	■	■	■						
	関東		■	■	■	■	■	■					
	関西		■	■	■	■	■	■					
	九州		■	■	■	■	■	■					
ヒノキ科	北海道			■	■	■	■						
	関東		■	■	■	■	■	■					
	関西		■	■	■	■	■	■					
	九州		■	■	■	■	■	■					
シラカバ属 (カバノキ科)	北海道			■	■	■	■						
	関東			■	■	■	■						
	関西			■	■	■	■						
	九州			■	■	■	■						
イネ科	北海道						■	■	■	■	■	■	■
	関東			■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	関西		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	九州		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
オオクサ属 (キク科)	北海道								■	■	■	■	■
	関東								■	■	■	■	■
	関西								■	■	■	■	■
	九州								■	■	■	■	■
ヨモギ属 (キク科)	北海道								■	■	■	■	■
	関東								■	■	■	■	■
	関西								■	■	■	■	■
	九州								■	■	■	■	■
カナムグラ (クワ科)	北海道								■	■	■	■	■
	関東								■	■	■	■	■
	関西								■	■	■	■	■
	九州								■	■	■	■	■

木本の花粉凡例：  
tree pollen grains

- 0.1~5.0 pollen grains/cm<sup>2</sup>/10 days
- 5.1~50.0 pollen grains/cm<sup>2</sup>/10 days
- 50.1~ pollen grains/cm<sup>2</sup>/10 days

草本の花粉凡例：  
tree pollen grains

- 0.05~1.0 pollen grains/cm<sup>2</sup>/10 days
- 1.1~5.0 pollen grains/cm<sup>2</sup>/10 days
- 5.1~ pollen grains/cm<sup>2</sup>/10 days

害されるとも言われていて、喘息でもアレルギー性鼻炎でも好酸球を制御すれば治療につながると考えられています。典型的な鼻症状がある人で鼻汁好酸球が陽性ならば、ほぼアレルギー性鼻炎と診断して良いでしょう。しかし、除外診断としては、鼻汁好酸球が陽性、鼻症状もアレルギー性鼻炎様症状でも、抗体が確認できなければ、好酸球増多性鼻炎という診断になります。ほかにもアレルギー性鼻炎様症状があり、好酸球陰性、抗体陰性の疾患は、血管運動性鼻炎と分類されます。

では、血液検査か皮膚テスト(スクラッチテストまたは皮内テスト)をして、身体の中に対する抗体があるのか調べてみましょう。

I型アレルギー疾患では原因となる抗原(アレルゲン)に対して抗体を産生します。このような人がスギ花粉などの抗原を吸入すると、抗原抗体反応が起きることによって肥満細胞からヒスタミンなどの化学伝達物質が遊離し、症状を引き起こします。抗体があるということは、そのアレルゲンに対して反応を起こす可能性があることを意味します。血液検査では1度の採血で10項目程度同時に検査できますが、検査費用がかかることや結果がわかるまでに1週間ぐらいかかるという欠点があります。皮膚テストは、検査後15分での反応を評価できるので外来で待っている間に結果がわかります。しかし皮膚に抗原を反応させるので発赤ができることや痒みが出ることで、皮膚を傷つけたり、注射をしたりするので痛みを伴うという欠点があります。血液検査と皮膚テストのどちらで検査しましょうか」

患者：「実は春だけでなく、梅雨時やほこりの多いところでもくしゃみが出ることがあります。家にはネコを飼っています。ほかにもいろんな原因がないか調べたいので、今回は血液検査をしてください」

私：「では、ハウスダスト、ヤケヒョウヒダニ、スギ、ヒノキ、カモガヤ、オオアワガエリ、ブタクサ、ヨモギ、ネコ、アルテルナリアの10項目について調べてみましょう。季節性アレルギー性鼻炎の抗原としては、春はスギ

やヒノキ、初夏はイネ科のカモガヤやオオアワガエリ、秋はキク科のブタクサやヨモギが原因になります。通年性の症状を呈するのは、ハウスダスト、ダニ、アルテルナリア、ネコなどが原因になることが多いといわれています(表2)<sup>2)</sup>。血液検査の結果は1週間後には出ているので来週また来てください」

## (1週間後)

患者：「検査結果を聞きに来ました。どうでしたか」

私：「特異的IgE検査の結果、スギ クラス2、ハウスダスト クラス5、ダニ クラス5、ブタクサ クラス1でした。ほかの抗体は陰性です。検査結果を渡すのでご自分でも保管しておいてください。鼻汁好酸球検査は好酸球陽性でした。

スギ花粉飛散期に鼻症状があって、スギ花粉抗体が陽性、鼻汁好酸球検査が陽性なのでスギ花粉症と診断できます。ヒノキ花粉抗体は陰性なので、4月になると症状のピークは越えるはずですが、でもハウスダスト陽性なので、通年性に鼻症状があったり、朝起きがけや掃除のときにくしゃみや鼻汁が出たりするのはそのためですね。」

患者：「私はスギ花粉症とハウスダストアレルギーなんですね。このブタクサというのはどんな植物なのでしょう？」

私：「これは、8月から10月にかけて黄色い小さな花を咲かせるキク科の植物で、秋の花粉症の重要な原因になります」

患者：「秋の症状は今まで意識していませんでした」

私：「秋はダニの死骸が増える時期なのでハウスダスト、ダニのアレルギーでも症状が一時的に増悪する可能性もあります。ブタクサアレルギーかどうかは鼻誘発検査を行えば診断をつけることができます。

スギ花粉症は誰でも知っているほどポピュラーな疾患ですが、ほかのアレルゲンを重複抗原として持っている例も多くあります。重症感が乏しいと治療が不十分になる例もある

ので、単に薬物を処方するだけでなく、正確な診断に基づいた治療方針を計画することが重要です。治療は、①抗原除去・回避、②薬物療法、③免疫療法、④手術療法の4つの柱があり、重症度や病型によって有効な治療法を選択し、場合によっては組み合わせることによって治療すべきです」

#### 文献

- 1) Okuda M : Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol.* **91** (3) : 288-296, 2003
- 2) 鼻アレルギー診療ガイドライン 2005年版(改訂第5版), 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, ライフ・サイエンス, 東京