

図 4 Omalizumabによるアレルギー反応の抑制

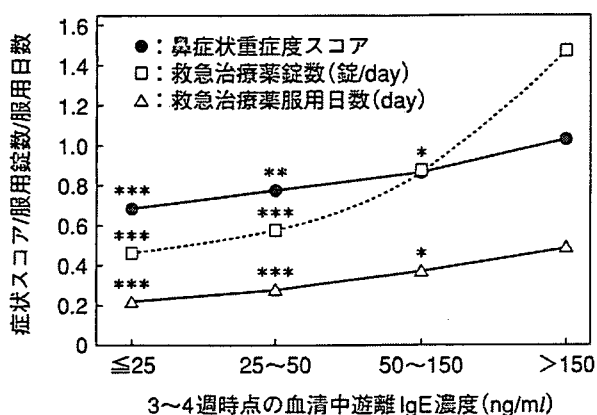


図 5 血清中遊離IgE濃度による各アレルギースコア  
\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.005$ .

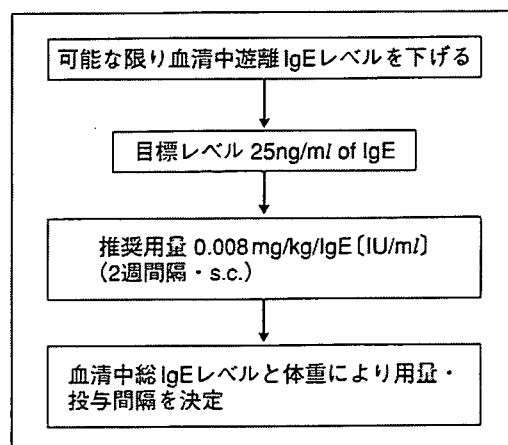


図 6 Omalizumabの用量設定根拠

IgE 抗体療法の治験が皮下注射で行われている。対象疾患はアレルギー性鼻炎とアトピー型喘息であり、日本でも同じ対象に臨床試験が行われている。欧米での花粉症の治験は喘息とは異なり、1回投与量 150 mg あるいは 300 mg で行われていた。Casale らの報告では、これらの用量とプラセボと 50 mg を入れた 4 群の二重盲検比較試験をアメリカのブタクサ花粉症の患者で行っている<sup>2)</sup>。花粉飛散季節を通して、また花粉飛散ピーク時においても 300 mg 群はプラセボと比較し、有意に症状は軽く推移した。この下の用量でも効果があり、用量相関性が認められた。RQLQ (Juniper の QOL 質問票) でも omalizumab は有意な QOL 改善を示した。ヨーロッパでのカバノキ科花粉症でも同様の成績が認められ、救急使用の薬剤の減少も評価されている (図 5)<sup>3)</sup>。

わが国でも 2002 年、2003 年にスギ花粉症を対

象にした臨床試験が行われた。2002 年はプラセボ対照の比較試験であり、2003 年は抗アレルギー薬との比較試験である。詳細は現在執筆中の詳しい論文に譲るが、プラセボとの効果の差はいままでどの花粉症治療薬においても大きかった。投与量は海外が固定量である 300 mg を決め打ちするのに対し、わが国では喘息と同じく、どの程度の omalizumab を使用すれば全身の IgE が消去できるか、実際の計算上での dose concept を使用した (図 6)。

このため、実薬投与群では一様に血中の IgE は検出限界まで減少した。プラセボ群と比べ、鼻の症状はもとより目の症状も有意に減少した。現在厚生労働省に申請準備中で、今後の日本での花粉症治療の幅が大きく広がることになる。またさらに海外では小児でも使用され、omalizumab と抗原特異的免疫療法を組み合わせる免疫療法の効果を

より高める方法も取り入れられている<sup>4)</sup>.

### 文献

- 1) 山下直美：ヒト化モノクローナル抗体. *Modern Physician*, 22 : 513-516, 2002.
- 2) Casale, T. B. et al. : Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 100 : 110-121, 1997.
- 3) Adelroth, E. et al. : Recombinant mAb-E25, an

anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 106 : 253-259, 2000.

- 4) Kuehr, J. et al. : Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 109 : 274-280, 2002.
- 5) Holgate, S. T. : Asthma and allergy—disorders of civilization? *QJM*, 91 : 171-184, 1998.

\* \* \*

# アレルギー性鼻炎と QOL

大久保公裕 Okubo Kimihiro

日本医科大学耳鼻咽喉科准教授

**要旨** 耳鼻咽喉科疾患と QOL には深い関連がある。耳鼻咽喉科は聴覚、嗅覚、味覚などを扱う感覚器診療の場であり、その障害は人から見えず、またその感覚の低下により致命的になることもない。これはまさしく本文でも述べた QOL の概念そのものであり、これら感覚の低下により生活の質(QOL)は大きく低下する。しかし、現在耳鼻咽喉科疾患で QOL の対象になり、質問票が開発されているのはこの「アレルギー性鼻炎」と「頭頸部癌」のみと考えられる。耳鼻咽喉科疾患の治療向上がこの QOL 向上にあるとするならば、早急に耳鼻咽喉科領域を網羅できるような QOL の質問表の開発が必要になるであろう。

**Key Words** 耳鼻咽喉科, 花粉症, 抗ヒスタミン薬, 初期治療

## はじめに

アレルギー性鼻炎が慢性疾患の範疇から、生活に支障を及ぼす病気として「生活習慣病」の一つとして取り上げられるようになった。これはアレルギー性鼻炎が致死的な疾患ではなく、疾患により「生活の質」つまり QOL (Quality of Life) が障害を受ける疾患だからである。この QOL という言葉には「生活の質」の他にも「生命や生存の本質」などの意味をもつ。当初は QOL の著しく低下するがん疾患の領域で使用され始めた。WHO では「一個人が生活する文化や価値観の中で目標や期待、基準、関心に関連した自分自身の人生の状況に関する認識」と定義されている<sup>1)</sup>。このため QOL は人種や文化、

生活環境などにより、大きく差が出る指標ともなっている。臨床の場ではただ単に QOL の低下を防ぐ、QOL の悪化を防ぐなど、漠然とした内容で使用されている。この漠然とした QOL の向上、低下を把握するため聞き取り調査や質問票による検討が行われている。現在の主流である質問票による調査方法には全般的な健康をチェックする疾患特異性によらないもの(代表的なものでは SF-36)と疾患に特異的な QOL を調査するものがある。

福録らは、SF-36を使用したアンケート調査で通年性アレルギー性鼻炎ではその鼻症状のうち、鼻閉が QOL のスコアにもっとも影響を与える因子であったと報告している<sup>2)</sup>。一方、アレルギー性鼻炎に対して特異的なものでは、現在 Juniper の質問票があるの

みであり、欧米で評価が確立している<sup>3)</sup>。この QOL 評価でも患者の重症度と QOL スコアは相関すると報告されている。しかし、先に述べた理由で生活様式の異なる日本では Juniper の質問表で日本人のアレルギー性鼻炎に関して、適正であることを確認しないと日本では使用できない。このため、日本アレルギー協会の奥田稔会長が中心となり、日本独自のアレルギー性鼻炎 QOL 質問表を作成することになった。以下、鼻アレルギー QOL 質問表の標準化への過程と質問票使用の現状を述べる。

## QOL の項目の作成

アレルギー性鼻炎診療のなかでの患者の訴えから標準的と考えられた<sup>32</sup>

項目から検討を行った。QOLの程度は症状なし、軽い(弱い)、中くらい、重い(強い)、非常に重い(非常に強い)の5段階評価とした。Juniperの質問票では評価は6段階であるが、今回は自己記入する際に判定しやすいように考えたからである<sup>3)</sup>。まずこれを新橋アレルギーリウマチクリニック、日本医科大学、千葉大学、独協医科大学、東京大学大学院、西日本病院の耳鼻科、および大阪大学保健学科でアレルギー性鼻炎QOL質問票をアレルギー性鼻炎患者に施行した。総症例数412例、解析症例数261例であった。コントロールの健常者では1,216例、解析症例数は608例であった。15歳以下や年齢不明例、アレルギー性鼻炎の治療症例を除いて解析した。アレルギー性鼻炎患者は男性40.6%、女性59.4%で、健常人は男性77.0%、女性22.9%であり、健常人にやや偏りが認められた。

アレルギー性鼻炎患者の内訳は花粉症が全体の73.6%と多く、通年性アレルギー性鼻炎の症例は少なかった。ここ1~2週間のアレルギー性鼻炎自体の症状は水っぱな、くしゃみ、鼻づまり、鼻のかゆみ、目の痒み、涙目の6項目を聞いた。その程度は図1の通りで健常人にはアレルギー性鼻炎様症状は認められなかった。

32項目のQOLのうち、症状のために影響を受けるQOL項目を検討した。陽性度、それぞれの症状の程度との相関、それぞれの項目間での相関などを検討し、QOL項目の選択を行った。QOLの項目の検討ではその質問が幅広く、また数多く集めなければならないが、鼻アレルギーが致死的な疾患ではなく、患者の意識も重要な疾患とはかけ離れているため実際に施行する

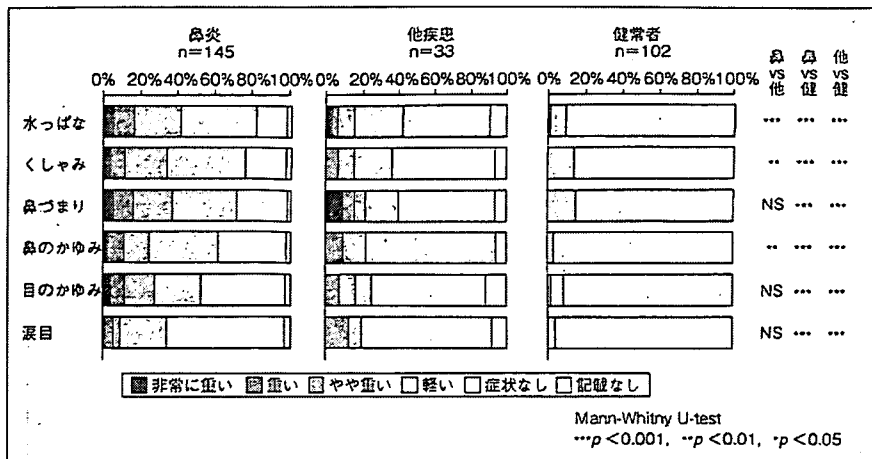


図1 ●疾患と鼻・眼の症状の程度の相関(第3次調査票) - 弁別感受性 -

図2 ●日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票

QOL質問票の項目は、アレルギー性鼻炎のQOLを評価できる最小限のものとするべきと考えられるためである。また、選択する項目はQOLの構成因子を満たすことも重要な条件となる。一般的にQOL質問票ではいくつかの調査項目をQOLの構成要素(因子)に帰属させて測定している。しかし、QOLの定義が十分に明確ではないた

め、その構成因子は作成者ごとに異なっている。QOLの先進領域であるがん治療の分野では、1990年 Schipperが提唱した精神心理的事項(うつ、不安など)、身体的事項(疼痛、嘔吐など)、活動性事項(日常生活、運動能力、職業活動、家庭活動など)、社会的事項(社会生活、友人関係、職場関係など)の4つに構成因子を分類している。こ

の構成因子はQOLの基本項目であり、最終的にそれに疾患特異的項目を追加して疾患専用のQOL質問票が作成されるとしている<sup>4)</sup>。

アレルギー性鼻炎における構成因子はこのがんの領域とは異なるが、基本項目に大きな変化はない。今回の質問表では現在まで作成されているのがん領域、高血圧領域などを考慮し、以下の6因子とした<sup>5)6)</sup>。

- ①日常生活能力
- ②社会生活
- ③精神情緒
- ④知的機能
- ⑤身体機能
- ⑥生活満足度

この構成因子で因子数を6としてそれぞれの項目の因子分析を行い、それぞれの因子内の項目を定め、項目削除の助けとした。細部の項目調整は後の詳しい論文に譲るが、このような調整の末、日常生活能力：5項目、社会生活：3項目、精神情緒：3項目、知的機能：3項目、身体機能：3項目、生活満足度：1項目の計18項目にした。

### 信頼性、妥当性

次に重要なのは「信頼性、妥当性」の検討である。何度測定しても同じ評価対象に同じ結果が得られるかどうかの信頼性、測定のための評価尺度に加えて評価したいものを間違いなく測っているかどうかの妥当性である。花粉症の場合、外的条件が日によって異なるために信頼性の検討は難しいが、通年性アレルギー性鼻炎での検討(test-retest reliability)では信頼性は良好であった。また、信頼性では各項目が全体として同じ概念を示す度合いを指

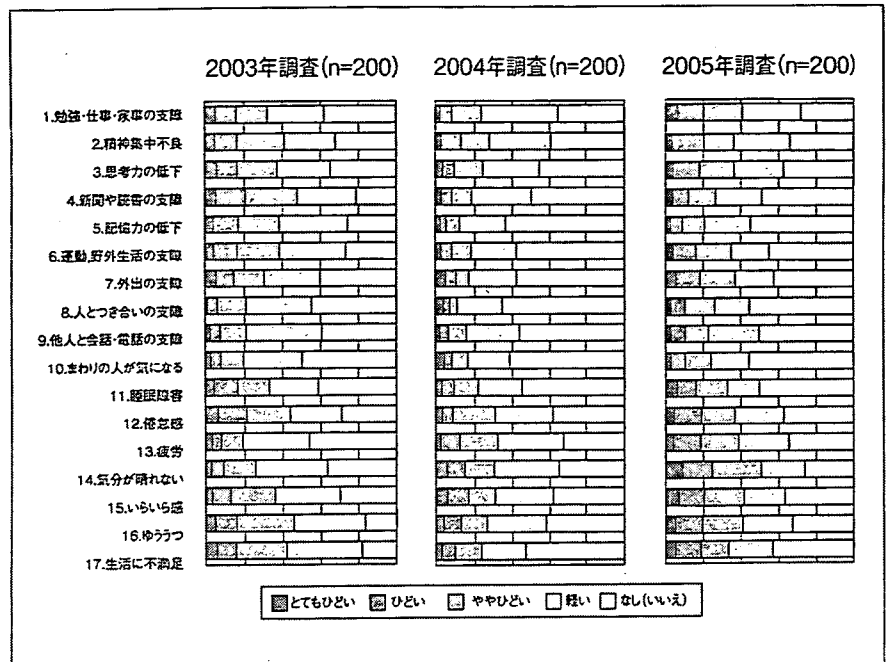


図3 ●2003～2005年までの一般的スギ花粉症患者のQOLの変化

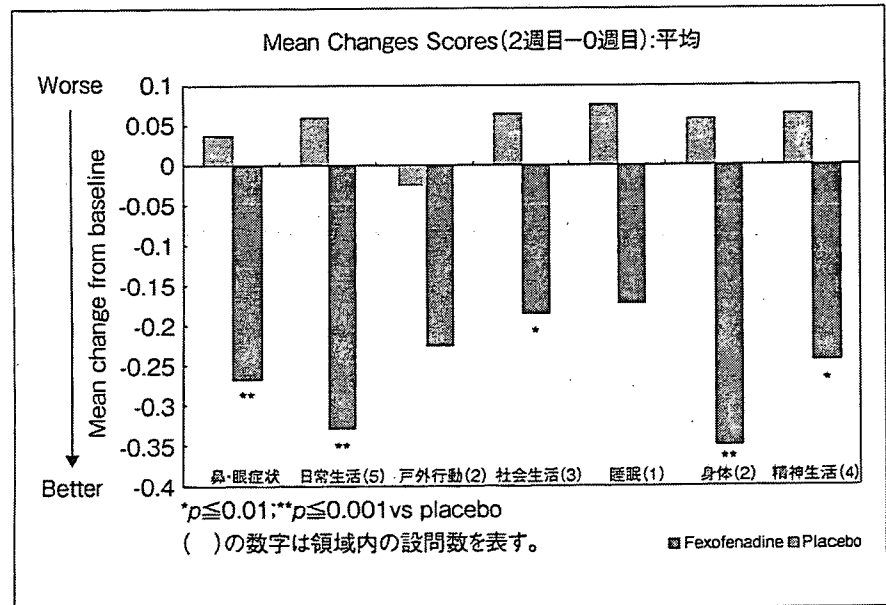


図4 ●第2世代抗ヒスタミン薬のプラセボ対照比較試験(RCT)

標とする Cronbach  $\alpha$  の係数を求めることが必要になる。ちなみに、アレルギー性鼻炎QOLの18項目の新調査票に対応する32項目の旧調査票QOL項

目の回答をもとに Cronbach  $\alpha$  を算出したところ高い値を示し、この新調査票での内的一貫性があることが示された。妥当性の検討は各項目が仮に設定

する身体的、精神的、活動性の仮尺度のなかで異なった次元を十分に測定しているか否かを、主成分分析の手法を用いて検討することなどが必要となる。それぞれの因子負荷量の検討で18項目がいくつかのグループで異なった次元を測定していることが判断された。また、簡易型 Juniper の結膜炎鼻炎 QOL 質問表との相関が良く、外部基準との相関性を示すことができた (concurrent validity)。全体的な Validation に際し、応答性 Acceptability として性別分布、妥当性 Validity として基準妥当性 criterion validity でフェイススケールと Juniper の相関性、尺度妥当性 scaling validity として項目別最高、最低スコア率、項目別スコア年齢階層、性別分布が行われ、信頼性 Reliability についてもクリアした。最終的に調整が行われ、因子は当初と数は同じであるが、

- ①日常生活
- ②戸外活動
- ③社会生活
- ④睡眠
- ⑤身体
- ⑥精神生活

の6因子となった。この結果、図2のようなQOL調査票が出来上がった<sup>7)</sup>。

### QOL 質問票を使用した臨床研究

この質問票を用いて行った臨床試験について説明し、どのような利用が適しているかを考える。

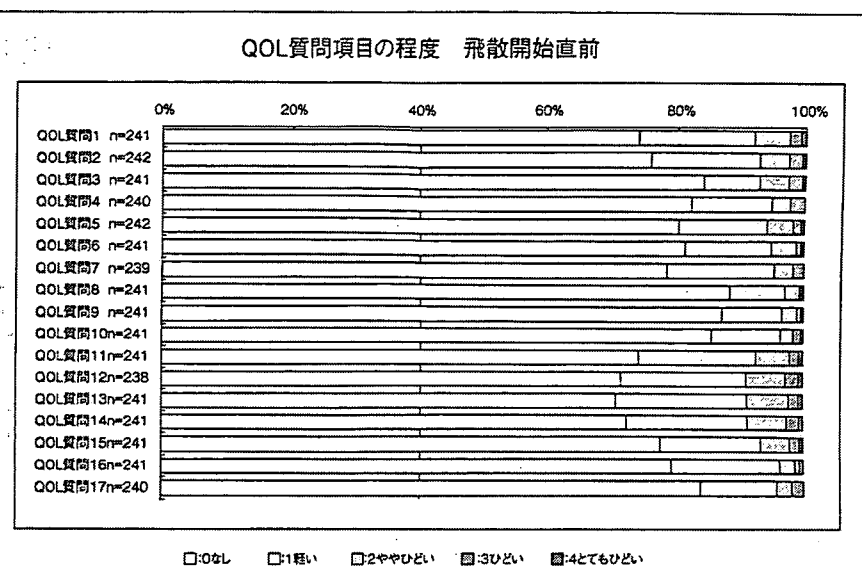


図5 ● QOL 質問項目の程度 飛散開始直前

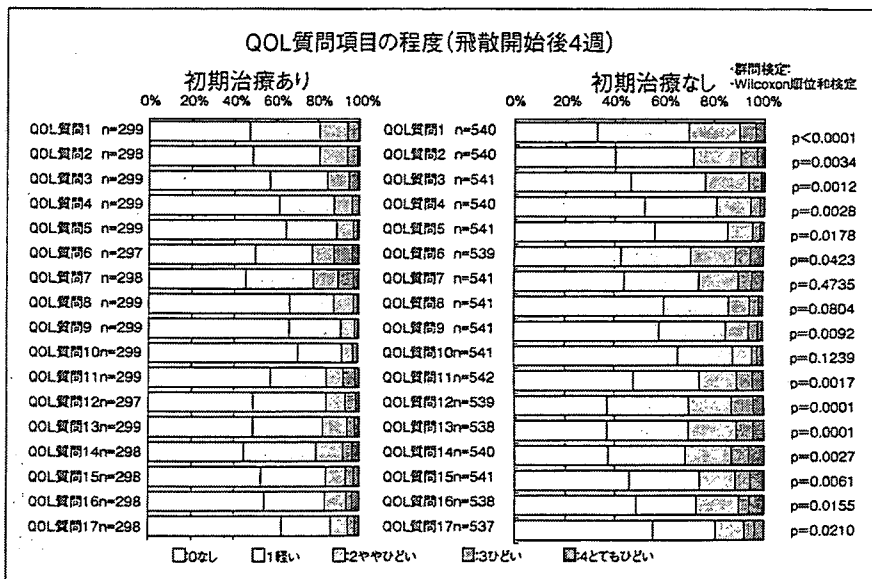


図6 ● QOL 質問項目の程度 (飛散開始後4週)

### 1. 2003～2005年までの一般的スギ花粉症患者のQOLの変化 (図3)

2003～2005年まで同一日に同一場所(東京都新宿)でQOL調査を行った。各年代ごとに20名ずつランダムに選

出し、JQRLQ, No.1の調査を行った。10歳以下は街頭であるため調査できなかった。毎年200症例のQOLを集積し、その年度の比較を行った。

2003年は平年よりやや大目の飛散花粉量、2004年は少量の飛散花粉量、2005年は大量飛散花粉量であり、そ

それぞれの年の街頭でのアンケート結果は異なるものと考えたが、実際には2004年より2003年、2005年の患者QOLは悪化したが、2003年と2005年の間には差が認められなかった。項目ごとでは日常生活で2005年が悪い傾向にあった。他の項目では2003年と2005年がともに悪い傾向が認められた<sup>8)</sup>。

## 2. 第2世代抗ヒスタミン薬のプラセボ対照比較試験(RCT) (図4)

スギ花粉症のボランティア206名を対象に同意を得て試験を行った。2003年2月21日から7日間でランダム化し、2重盲検下に塩酸フェキソフェナジン(FEX: 60mg錠×2/日)とプラセボ(PLA)を割り付け、2月27日～3月13日の花粉の本格飛散時期に14日間投与した。試験開始時、1週間目、2週間目にそれぞれJRQLQでQOL調査を行った。また各アレルギー症状をアレルギー日記にて調査した。

ランダム化期間である無治療期間(ベースライン)のJRQLQパートIIの平均QOLスコアはPLA群0.89でFEX群1.00であり、2月の最終週にはスギ花粉症患者はすでにQOLが阻害されていた。領域ではとくに日常生活、戸外活動のQOLが悪化し、社会生活の悪化は少なかった。この関連QOLのパートIIはもちろん、パートI、IIIもFEX群ではベースラインより有意に改善していた。一方、PLA群はQOL領域の戸外活動以外はベースラインと比較してすべて悪化していた。パートIIの領域ごとでは日常生活、社会生活、身体機能、精神生活の4つの領域でPLA群と比較し、有意に改

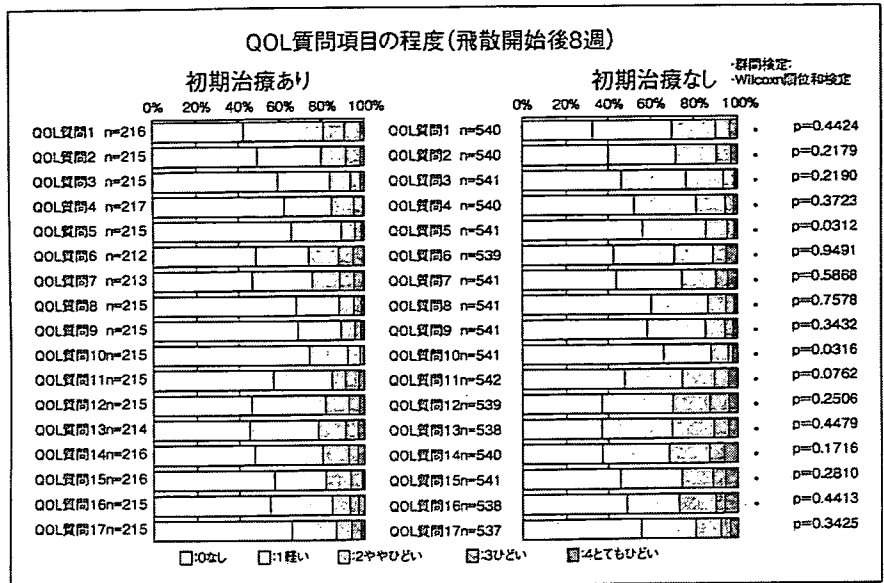


図7 ● QOL 質問項目の程度 (飛散開始後8週)

善していた。症状は投与1日目からFEX群がPLA群と比較し有意にそのスコアを低下させた<sup>9)</sup>。

## 3. 第2世代抗ヒスタミン薬の初期治療の検討

試験の目的は第2世代抗ヒスタミン薬の初期治療の有用性について検討することである。共同研究を行った大学病院およびその関連施設を受診したスギ花粉症の患者を対象に、頻用される塩酸エピナスチンを用いて、初期投与群(n=235)、飛散後投与群(n=536)に分けた。鼻症状ならびにQOLスコアの変化について、JRQLQ No.1を用いてその有用性の評価を行った。評価時期は飛散開始前、開始後4週目と8週目で行った(図5～7)。

初期療法群では、すべての領域において飛散後投与群、未治療群に比べて飛散開始4週目まですべての領域でJRQLQ No.1のパートIIの平均QOLスコアが有意に低く抑えられていた。

飛散後投与群でも8週間目では初期治療群と比較して差のないQOL領域があり、花粉症後期の症状だけであれば飛散開始後からの治療でよいことを示すことができた<sup>9)</sup>。

## 4. アレルギー性鼻炎、とくに花粉症のQOLの考察

いくつかの臨床試験の検討によって、本格飛散期においてスギ花粉症患者のQOLが有意に低下していることがわかった。とくにJRQLQでは鼻・眼の症状のすべての項目が障害されていたことから、くしゃみ、鼻水、鼻づまりという3症状による影響が大きいと考えられた。そのなかでもっとも悪化するのは日常生活、戸外活動であった。さらに花粉症の治療として最も一般的である第2世代抗ヒスタミン薬が花粉症の症状改善に有効であることがわれわれの検討から証明された。この有効性は単に症状改善だけではなく、患者のQOLの改善も証明された。記

載した図4の試験は、花粉症で初めてのQOLをエンドポイントとした2重盲検比較試験であり、現在の一般的治療の正当性を検証した重要な試験と考えられる。また、RCTではないが、他施設の臨床試験の結果によって初期治療のエビデンスを示した。第2世代抗ヒスタミン薬の初期治療は花粉飛散開始後、4週間までは有意に飛散開始後からの治療より症状、QOLとも良くなった。8週目でもまだ有意な差があるQOL項目もあり、初期治療が症状だけでなく、QOL向上にも良いことを示した。疾患が患者自身に与える影響を詳細に知る手法としてだけでなく、QOL調査によって得られた患者の意見を他の患者を治療する際にフィードバックすることにより、よりよい疾患状態の把握が可能になるという点においてもQOL評価は重要である。

しかしさまざまなQOL調査票があり、目的によって使用法が異なるため、利用に二の足を踏んでおられる医師も

多いと思われる。しかし、こうしたQOL質問票は実地診療をされている医師らにとっても、花粉症飛散期の多忙な時期の時間的節約に役立つ意義あるものと考ええる。

#### ●引用・参考文献●

- 1) WHO QOL Group : Development of WHO QOL : Rational and Current Status. *Int. J. Mental Health*, 23 : 24-56, 1994.
- 2) 福録恵子, 荻野敏 : 通年性アレルギー性鼻炎患者のQOL : SF-36を用いて. *アレルギー*, 50 : 385-393, 2001.
- 3) Juniper, E. F., Guyatt, G. H., Dolovich, J. : Assessment of quality of life in adolescent with allergic rhinoconjunctivitis : development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 93 : 413-423, 1994.
- 4) Schipper, H., Clinch, J., McMurray, A., et al. : Measuring the quality of life of cancer patients : the Functional Living Index-Cancer : development and validation. *J. Clin. Oncol.*, 2 : 472-83, 1984.
- 5) Croog, S. H., Levine, S., Testa, M. A., et al. : The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N. Engl. J. Med.*, 314 : 1657-1664, 1986.
- 6) Aaronson, N. K., Bullinger, M., Ahmedzai, S. : A modular approach to quality-of-life assessment in cancer clinical trials. *Resent Results Cancer Res.*, 111 : 231-249, 1988.
- 7) 奥田稔, 大久保公裕, 後藤稜, 他 : 日本アレルギー性鼻炎QOL標準調査票(2002年度版). *アレルギー*, 52 : 21-56, 2003.
- 8) 大久保公裕, 岡野光博, 岡本美孝, 他 : 花粉症のQOLからみた各種治療法の評価と新しい治療法開発の基礎的研究. 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 花粉症のQOLからみた各種治療法の評価と新しい治療法開発の基礎的研究 平成14年度から16年度総合研究報告書. 2005, pp. 8-11.
- 9) Okubo, K., Gotoh, M., Shimada, K., et al. : Effect of fexofenadine on quality of life of Japanese cedar pollinosis patients. *Allergol. Int.*, 53 : 245-254, 2004.

# 臨牀看護

2007年 9 月号

## 特集●スローエイジングとアンチエイジング

臨牀看護 第33巻第12号 2007年10月臨時増刊号



## 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)

### 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 免疫療法の治療効果と臨床評価方法の研究

分担研究者 湯田厚司 三重大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科講師

#### 研究要旨

本研究では、舌下免疫療法の二重盲検試験に参加し、舌下免疫の効果を支持する臨床検査としてヒスタミン遊離試験に着目して、研究を遂行した。また、小児スギ花粉症に対して新しく舌下免疫療法を開始した。小児スギ花粉症 10 例（男児 4 例、女児 6 例、平均  $8.5 \pm 2.2$  歳、通年性アレルギー性鼻炎合併 6 例、アトピー性皮膚炎合併 4 例）に。2006 年 12 月より舌下免疫療法を行った。花粉飛散期の症状スコアで、くしゃみ・鼻水・鼻閉の最大スコアが 1.3 点までの軽症で、極めて効果が高かった。Medication score も低く、平均 0.5 点までで、無投薬 3 例、5 日以内の頓服使用 2 例であった。小児に有望な治療法であると考えられた。成人スギ花粉症の実薬オープン試験とプラセボを用いた二重盲検試験の 2 つの舌下免疫療法試験を同時進行し、治療開始後 2 シーズンを終了した。オープン実薬群と二重盲検実薬群のほうが全体にプラセボ群よりも良好であった。2 年目において実薬群がプラセボよりも有意に良好な日がでていた。HRT の治療開始前と花粉飛散前で維持期の比較では、プラセボ群 (n=30) と実薬群 (n=32) で両群ともに、維持期になっても花粉自然暴露の無い時期には HRT に変化がほとんどなかった。一方で、花粉飛散ピーク時になると、プラセボ群 (n=47) ではスギ抗原刺激 (300ng/ml) によりヒスタミン遊離率が増加したが、実薬群 (n=51) では有意な差がみられなかった。

#### A. 研究目的

免疫療法はスギ花粉症に有用な治療法であり、標準化エキスの発売によりさらに精度があがったと考えられる。しかし、免疫療法の問題点として、痛み、通院回数、副反応の 3 つがあげられ、安全で利便性の高い免疫療法が期待される。新規治療法である舌下免疫は、痛みが無く、在宅で行え、重篤な副反応報告が無いため期待が高い。この様な背景で、本研究班でも臨床試験を開始した。我々は、本研究班のなかで、舌下免疫療法の二重盲検試験に参加し、舌下免疫の効果を支持する臨床検査としてヒスタミン遊離試験に着目して、検討してきた。また、小児スギ花粉症に対して新しく舌下免疫療法を開始した。

#### B. 研究方法

(1) 小児スギ花粉症の舌下免疫療法 小児スギ花粉症 10 例に舌下免疫療法を行った（男児 4 例、女児 6 例、平均  $8.5 \pm 2.2$  歳、通年性アレルギー性鼻炎合併 6 例、アトピー性皮膚炎合併 4 例）。2006 年 12 月より標準化アレルギーエキススギ花粉を用いて舌下吐き出し法で行った。治療スケジュールは成人と同じとし、投与量も成人と同量の 2000JAU (Japanese Allergen Unit) 維持量とした。

(2) 成人スギ花粉症の舌下免疫療法 成人スギ花粉症の舌下免疫療法は実薬によるオープン試験とプラセボを用いた二重盲検試験の 2 つの試験を同時進行

し、治療開始後 2 シーズンを終了した。皮下注射法による免疫療法では治療開始 1 年目よりも 2 年目で効果が期待できるとされる。2 年を経過し、二重盲検法のキーオープンを行い、プラセボ群 (n=10)、二重盲検の実薬群 (n=10) と実薬のみのオープン試験群 (n=23) の 3 群の成績を検討した。また、2006 年と 2007 年のスギ花粉飛散数はともに中等度飛散であり、2 年間の症状を比較するに好都合であったので、治療 1 年目と 2 年目の比較を行った。

(3) 舌下免疫でのヒスタミン遊離試験 (HRT) プラセボを用いた成人例での舌下免疫二重盲検試験で、プラセボ群と実薬群間で HRT を検討した。この検討では多施設共同研究として 5 施設で行われた舌下免疫療法の二重盲検試験の献体を用いて行った。治療開始前と花粉飛散前の維持期、花粉飛散ピーク時でスギ花粉抗原刺激によるヒスタミン遊離率の変化を比較した。

#### C. 研究結果

(1) 小児スギ花粉症の舌下免疫療法結果 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。鼻アレルギー診療ガイドラインでの症状スコアでは花粉飛散期のスコアも最大で鼻閉の 1.3 点までの軽症で、極めて良好であった。6 例では通年性アレルギー性鼻炎を合併し、花粉飛散期前より鼻症状があったが、花粉飛散期の症状ス

コアの悪化が平均で1点未満であり、効果が高いと考えられた。花粉最大飛散期でも無症状例が2例、軽症例が4例であった。Medication scoreも低く、平均0.5点までで、無投薬3例、5日以内の頓服使用2例であった。保護者のアンケートでも全例で良好であった。

(2) 成人スギ花粉症の舌下免疫療法結果 実薬オープン試験の2年目に1例の妊娠例と3例の脱落例があり、合計19例となった。また、二重盲検試験では両群で2例の途中辞退があり、最終では各8例で検討した。自覚症状スコアは、オープン実薬群と二重盲検実薬群のほうが全体にプラセボ群よりも良好であったが、二重盲検の症例数が少ないため有意な差はでなかった。しかし、例数を増やせば有意な差が期待できる結果であった。舌下免疫療法でも皮下注射法と同様に2年目で効果が高い報告がある。我々の実薬間での結果は初年度と2年目では同等の成績であったが、2年目において実薬群がプラセボよりも有意に良好な日が増えていた。2年間の比較で差がないのは飛散数に影響されたかと思われる。Medication scoreも同様であった。

(3) 舌下免疫でのHRTの検討結果 治療開始前と花粉飛散前で維持期の比較では、プラセボ群(n=30)と実薬群(n=32)で両群ともに、維持期になっても花粉自然暴露の無い時期にはHRTに変化がほとんどなかった。一方で、花粉飛散ピーク時になると、プラセボ群(n=47)ではスギ抗原刺激(300ng/ml)によりヒスタミン遊離率が増加したが、実薬群(n=51)では有意な差がみられなかった。しかし、その変化は、これまでの我々の皮下注射や予備試験によるHRTの結果と異なっていた。

#### D. 考察

これまでに小児の舌下免疫療法の有効性は確立されていないが、今回の検討では小児で特に有効であった。小児で効果が高かった理由は、小児にも成人と同じ量の抗原投与しており、体重当たりの抗原量が多い為と考えられる。小児はスギ花粉症の罹患年数が短いことも好条件であった可能性も考えられた。一方で、成人の検討では2年目に治療効果の上乗せがあったが、非常に有効であると結論つけるまでには至らなかった。プラセボとの比較では、実薬群に治療効果があると考えられるが、多数例での二重盲検試験が必要であると考えられた。しかし、舌下免疫療法では薬剤の使用量も少なく、安全に在宅投与できるので、今後のスギ花粉症の治療選択肢に加えることができるかと思われた。

HRTの結果は皮下注射法ほどの有益な結果を得られなかったが、成人での治療効果が皮下注射法ほど劇的な効果がなかったことによるかとも考えられた。非常に有効であった小児例でのHRTを今後は検討したい。

#### E. 結論

スギ花粉皮下免疫療法は、少数例での検討ではあるが小児で極めて良好であった。成人では実薬でプラセボより効果があると考えられ、1年目よりも2年目で効果出ると考えられた。舌下免疫でのHRTではスギ花粉飛散期で皮下注射法の結果に比べて変化が少なかった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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ヒノキ科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: ギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法の花散飛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ヒノキ科花粉症への効果. 日鼻誌 46:109-113, 2007.

##### 2. 学会発表

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.

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—小児例を中心に—. 第 12 回鼻アレルギー治療研究会

湯田厚司: 小児アレルギー性鼻炎—急増する小児スギ花粉症への対応—. 学術講演会—小児アレルギーフォーラム— 2007. 11. 15.

湯田厚司: 「小児アレルギー性鼻炎の診断と治療」 One airway, one disease とアレルギーマーチ. 第 235 回北九州耳鼻咽喉科臨床懇話会 2007. 11. 30.

湯田厚司: One airway, one disease の概念とアレルギー性鼻炎治療. いわき市医師会耳鼻咽喉科部会学術講演会 2007. 3. 2.

湯田厚司: アレルギー性鼻炎の診断と治療—One airway, one disease とアレルギーマーチ—. 平成 19 年第 1 回愛知県耳鼻咽喉科医会学術セミナー 2007. 11. 10

湯田厚司: One airway, one disease の概念と上気道炎症性疾患のかかわり. 沖縄 airway フォーラム 2007 2007. 1. 15.

湯田厚司: One airway, one disease—上気道に対する耳鼻咽喉科からのアプローチ—. 第 5 回気道疾患対策セミナー 2007. 1. 20.

湯田厚司: スギ・ヒノキ科花粉の特徴と花粉症治療薬. 第 45 回津薬剤師会生涯研修会 2007. 1. 17

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 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

三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科,

\*三重大学医学部医学科, \*\*国立病院機構三重病院耳鼻咽喉科

湯田 厚司, 服部 玲子, 坂井田 寛,  
三品 朋子\*, 鈴木 あゆ美\*, 竹内 万彦,  
白井 智子\*\*, 間島 雄一

## Efficacy of Immunotherapy with Japanese Cedar Pollen Extract for Cypress Pollinosis

Atsushi Yuta, Reiko Hattori, Hiroshi Sakaida,  
Tomoko Mishina\*, Ayumi Suzuki\*, Kazuhiko Takeuchi,  
Satoko Usui\*\*, Yuichi Majima

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Mie University Graduate School of Medicine, Tsu

\*Mie University Graduate School of Medicine, Tsu

\*\*Department of Otorhinolaryngology, Mie National Hospital, Tsu

**Background:** A high incidence of Japanese cedar pollinosis has been reported in Japan. Most of these patients are also known to suffer from cypress pollinosis. This is related to the similarity of the sequences in *Cry j 1* of Japanese cedar pollen and *Cha o 1* of cypress pollen. The purpose of this study was to determine the efficacy of immunotherapy with Japanese cedar pollen extract against cypress pollinosis.

**Methods:** We posted questionnaire to patients with Japanese cedar pollinosis that had been receiving immunotherapy for more than three years (IT-group), and received anonymous responses from 16 of these patients. The same questionnaire was also sent to patients who were on medication (M-group). The patients were selected from those who also had cypress pollinosis.

**Results:** The IT-group showed statistically significantly better scores on the visual analog scale (VAS) in sneezing, watery rhinorrhea and eye itching during the cedar pollen season than the M-group. However, no differences were observed between the two groups during the cypress pollen season.

**Conclusion:** Immunotherapy with Japanese cedar pollen is not effective for cypress pollinosis.

---

**Key words:** 免疫療法, ヒノキ, 日本スギ, 花粉症, Immunotherapy, Cypress, Japanese Cedar, pollinosis

---

### はじめに

スギ花粉症には様々な治療法が開発されているものの、まだ満足できるとはいえない。どのような抗原であれ、アレルギー性鼻炎の病態に対する治療であれば、抗原がスギ花粉やカバノキ科花粉であろうとハウスダスト

であろうと治療効果がある。例えば、アレルギー性鼻炎の第一選択治療薬の一つである抗ヒスタミン薬の場合には、抗原により肥満細胞から脱顆粒されるヒスタミンの作用に拮抗する薬剤であるので、一般にはどのような抗原であれ効果がある。現状のアレルギー性鼻炎治療薬のほとんどは抗ヒスタミン薬と同様なスギ花粉症特異的治

療薬ではない。唯一、免疫療法が抗原特異的な治療法である。スギ花粉症の免疫療法はスギ花粉症に有効な治療法であるとともに、一部では根治も期待できる。

花粉症には地域特有の花粉尘があり、欧米ではカバノキ科花粉や草木花粉が有名である。スギは本邦に特有の樹木で、スギ花粉症は本邦特有の疾患である。スギ花粉症が本邦で大きな問題となる理由は、大量のスギ花粉が長期間飛散することにある。欧米での花粉症期間はせいぜい4週間程度までであるが、スギ花粉は6週間程度飛散し、スギ花粉と類似するヒノキ科花粉の飛散期を含めると10週間程度まで広がる。この点が本邦における花粉症治療の厄介な問題点である。

2000年に標準化スギ花粉エキスが発売され、スギ花粉症の免疫療法の治療効果が向上したと考えられる。スギ花粉症の多くにヒノキ科花粉症が合併するが、その理由はスギ花粉とヒノキ科花粉が類似し、その主要抗原アレルゲンである *Cry 11* と *Cha o1* のアミノ酸配列は80%以上で一致することにあると考えられる<sup>1)</sup>。本邦での植樹面積をみるとヒノキ科樹林はスギ樹林の半分程度とされる。ヒノキ科樹林は西日本で多く、東日本では少ないが、ヒノキ科花粉数はスギ花粉数とともに近年増加しているとされる<sup>2)</sup>。これらの理由で、特に西日本においてはヒノキ科花粉症が問題になってくると考えられる。スギ花粉とヒノキ科花粉で共通するエピトープが多いならば、スギ花粉症に有効な免疫療法はヒノキ科花粉症にも有効であろうと考えられる。

今回、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を検討する目的で、無記名郵送法によるアンケート調査と、QOL (quality of life) 調査を行った。

### 対象と方法

#### [I] アンケート調査

##### 1) 方法

中等症以上のスギ花粉症に対して当科および関連施設でスギ花粉標準化エキス (トリイ社製) を用いて免疫療法を3年以上継続している患者19例に自覚症状のアンケート調査を無記名郵送法で2005年5月に行った。対照として2005年に第二世代抗ヒスタミン薬で初期療法を行った中等症以上のスギ花粉症患者26例にも同じ調査を同時期に行った。初期療法群の患者も当科で3年以上連続してスギ花粉症に初期療法を行っている患者とした。両群ともに過去にヒノキ科花粉症状の既往のある例を選んだ。郵送した両群の患者背景 (免疫療法群, 初期療法の順に示す) は、年齢 ( $44.0 \pm 20.9$ ,  $52.1 \pm 11.7$ 歳), 性 (男性7女性12, 男性5女性21), 有病年数 ( $16.2 \pm 5.7$ ,

$21.2 \pm 13.9$ 年), 日本スギ CAP-RAST 特異的 IgE 抗体スコア ( $4.2 \pm 1.4$ ,  $4.2 \pm 1.1$ ) ヒノキ CAP-RAST 特異的 IgE 抗体スコア ( $2.5 \pm 0.8$ ,  $2.6 \pm 0.8$ ) であった。両群間に各項目の有意差はなかった。但し、回答を無記名郵送法としたため、両群の回答者の詳細は不明である。アンケート調査は、スギ花粉飛散期 (3月) とヒノキ科花粉飛散期 (4月) の自覚症状について10cm長のVAS (visual analog scale) 法で行った。質問した自覚症状項目は、くしゃみ、鼻水、鼻閉、眼のかゆみ、のどの違和感、咳の6症状である。2005年はスギとヒノキ科花粉の大量飛散年で、スギ花粉飛散数が過去23年間で3番目に多い $11,052$ 個/cm<sup>2</sup>, ヒノキ科花粉飛散数が過去最高に多い $5,709$ 個/cm<sup>2</sup>であった<sup>3)</sup> (ダラム型測定)。尚、スギ花粉飛散期とした3月にヒノキ科花粉が $50$ 個/cm<sup>2</sup>, ヒノキ科花粉飛散期とした4月にスギ花粉が $40$ 個/cm<sup>2</sup> 飛散していた。

統計学的解析は、症状毎に両群を Man-Whitney U test で検定した。

#### 2) 結果

自覚症状アンケートでは、免疫療法群19例中13例、初期療法群は26例中16例から回答を得た。スギ花粉飛散時期の自覚症状では、くしゃみ ( $p=0.022$ ), 鼻水 ( $p=0.036$ ), 眼のかゆみ ( $p=0.018$ ) が有意に免疫療法群でVASが高く、良好であった (図1)。しかし、鼻閉、のどの違和感、咳については有意差がなかった。一方、ヒノキ科花粉飛散期になると、スギ花粉飛散時期良好であったくしゃみ、鼻水、眼のかゆみに有意差がなくなった。ヒノキ科花粉症に特徴的なのどの違和感、免疫療法でやや良好であったが有意ではなかった (図2)。この結果からはスギ花粉症に対する免疫療法の効果がヒノキ科花粉症には減弱すると考えられた。但し、初期療

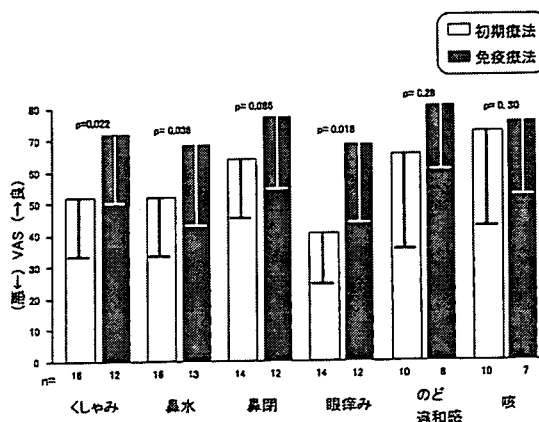


図1 スギ花粉大量飛散年 (2005年) のVAS法による自覚症状

法群との比較では有意差がないが同等以上のVASを示し、同等以上の効果があった。

[II] QOL 調査

1) 方法

スギ花粉症の免疫療法施行例でスギ花粉飛散期とヒノキ科花粉飛散期の QOL 調査を行った。対象は、中等症以上のスギ花粉症に対して当科でスギ花粉標準化エキス(トリイ社製)を用いて免疫療法を3年以上継続している患者10例(男性5例, 女性5例, 平均30.7±7.1歳)とした。QOLの調査は、日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票<sup>4,5)</sup>(JRQLQN01)を用いて2006年のスギ花粉飛散期とヒノキ科花粉飛散期の受診時に行った。JRQLQN01は、生活(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, 記憶力低

下), 戸外活動(スポーツ・ピクニックなどの野外生活の支障, 外出の支障), 社会生活(人とのつきあいの支障, 他人との会話・電話の支障, まわりの人が気になる), 睡眠(睡眠障害), 身体(倦怠感, 疲労), 精神生活(気分が晴れない, いらいら感, ゆううつ, 生活に不満足)の6カテゴリー, 17質問項目からなる。それぞれを, 症状なし, 軽い, やや重い, 重い, 非常に重いからなる5段階で評価する。また, 総括的状态をフェイスコアで5段階に点数をつける。2006年はスギとヒノキ科花粉の中等度飛散年で, スギ花粉飛散数が2,643個/cm<sup>2</sup>で, ヒノキ科花粉飛散数が2,055個/cm<sup>2</sup>であった(ダラム型測定)<sup>6)</sup>。

2) 結果

スギ花粉飛散期のQOLは, 17項目すべてで良好であったが, ヒノキ科花粉飛散期のQOLはスギ花粉飛散期よりやや低下した(図3)。アンケート調査同様にヒノキ科花粉飛散期の効果が少ないと考えられた。

考 察

スギ花粉症の罹患率は増加しており<sup>7)</sup>, 同様にヒノキ科花粉症の罹患率も増加していると考えられる。この最大の要因はスギ花粉飛散量およびヒノキ科花粉飛散量の増加による<sup>2)</sup>。スギ木とヒノキ科木は植林してから数十年で花粉を多く飛ばすが, 花粉着生のピークはヒノキ科木がスギ木よりも5年程遅いとされる。従って, これまではスギ花粉の増加が問題視されてきたが, 今後はヒノキ科花粉の増加も問題となってくる。

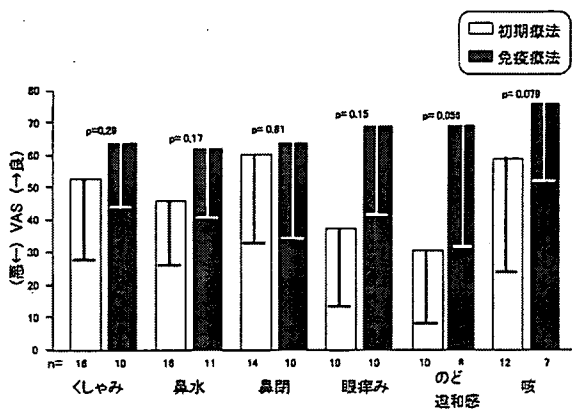


図2 ヒノキ科花粉大量飛散年(2005年)のVAS法による自覚症状

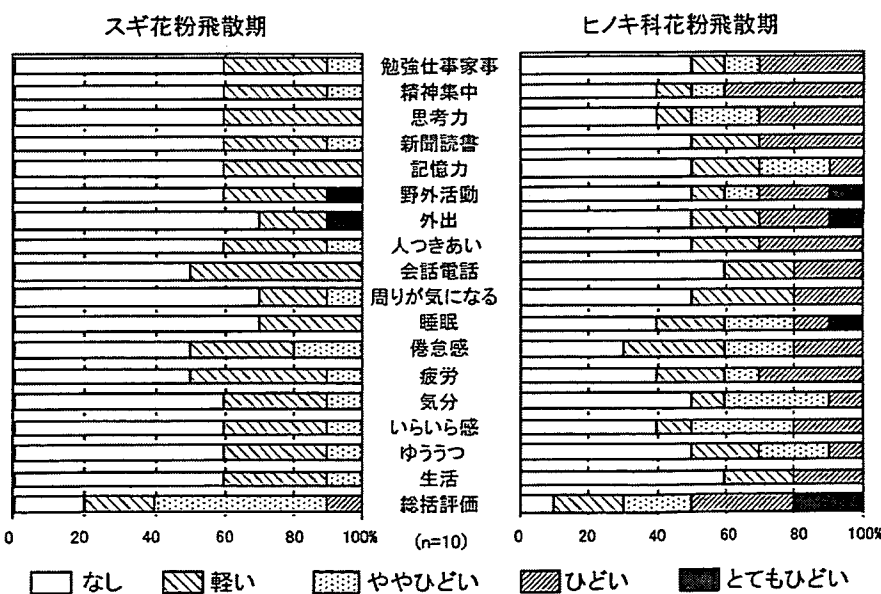


図3 スギ花粉飛散期とヒノキ科花粉飛散期のQOL(日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票)

スギ花粉症は広く国民に認識されているが、スギ花粉症に続くヒノキ科花粉症はあまり理解されていない。患者のなかにはヒノキ科花粉症をスギ花粉症と誤っている例もある。ヒノキ樹林の植生面積はスギ樹林の半分程度とされ、その植生分布は西日本に多く、東日本では少ない。ヒノキ樹林がスギ樹林より少ないので、花粉飛散数もヒノキ科花粉が少ない。しかし、理由は定かではないが、ヒノキ科花粉はスギ花粉に比べて少量の飛散時でも自覚症状が強くなる傾向がある。投薬による治療法にスギ花粉症とヒノキ科花粉症の違いはないはずだが、臨床症状はヒノキ科花粉症の方が強いと訴える患者も多い。その点から今後のヒノキ科花粉症への対応が課題ともいえる。

アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の治療効果は薬物療法よりも高く、一部では完全寛解する例もある<sup>9)</sup>。特にスギ花粉症に対する免疫療法は、含有抗原量を標準化したエキスが発売<sup>9,10)</sup>されてから安全性が高まった。しかし、免疫療法の問題点もあり、注射による痛み、頻回の通院、アナフィラキシーを含む副反応のため、限られた施設でしか治療が行われていない。そのため、治療効果の報告は少ないが、結果は良好である<sup>11,12)</sup>。

今回の検討では、免疫療法の対照例を初期療法患者とした。鼻アレルギー診療ガイドライン(2005年版)<sup>13)</sup>では、スギ花粉症治療についても示され、抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬、抗ロイコトリエン薬のうちの一剤での初期療法が勧められている。この中でも第二世代抗ヒスタミン薬が初期療法薬として最も多く用いられている。免疫療法の効果は開始初年度よりも数年治療継続した例で効果が高いので、調査対象も3年以上治療した例とした。また、対照の初期療法群もこれにあわせて3年以上連続して行っている例とした。アンケートに際しては、治療中の患者であるため回答時の遠慮により正確な情報が得られない可能性が考えられ、無記名での郵送法による調査を行った。全例からの回答がえられないため、患者背景は不明となるが、患者から直接聴取するよりも正確な結果を得ることができたと考えている。

スギ花粉の免疫療法はスギ花粉特異的な治療法であるが、ヒノキ科花粉抗原とスギ花粉抗原のアミノ酸配列は相同性が高く、動物モデルにおける主要抗原エпитープが90%以上で同じ<sup>14)</sup>とされる。ヒトにおいてもスギ花粉とヒノキ科花粉の主要アレルゲンはIgE抗体レベルにおいて非常に強く交叉反応を示す<sup>15)</sup>。従って、理論的にはスギ花粉エキスはヒノキ科花粉の抗原エピトープにも反応し、ヒノキ科花粉症の免疫寛容にむかっても良い。ところが、今回の検討でスギ花粉症に対する免疫療法の

症状やQOLは、ヒノキ科花粉期でスギ花粉飛散期より劣っていた。この理由は明確ではないが、ヒノキ科花粉にあるスギ花粉にない抗原エピトープが作用した可能性がある。自覚症状を調査した2005年にはスギ花粉とヒノキ科花粉がともに大量に飛散しており、スギ花粉の影響で鼻粘膜透過性が亢進し、ヒノキ科抗原が容易に上皮下にはいりやすかった可能性も考えられる。ただし、スギ花粉免疫療法のヒノキ科花粉飛散の効果が初期療法と同等以上であったことや、一部の患者で良好なQOLを示したことは、多少なりとも共通抗原によるヒノキ科花粉症への治療効果を示していたと考えている。

自覚症状のアンケートとQOL調査でスギ花粉症に対する免疫療法はヒノキ科花粉症に効果が少なくなるという結果であったが、全く効果がないという訳ではない。アンケートによる自覚症状はヒノキ科花粉飛散期にも初期療法と同等以上の効果があった。また、QOL調査でも非常に良好な例もあった。我々が以前に行ったスギ花粉症の免疫療法での医療経済効果の検討<sup>15)</sup>では、免疫療法群のスギ花粉飛散期の処方量は初期療法群より少なく、特に大量飛散年の2005年には平均薬価で20%程度にまで抑えられていた。今回は無記名での回答のため、個々の患者の薬剤使用は検討できないが、同様に併用薬剤使用は少ないと考えられる。従って、スギ花粉飛散期では薬剤無しに制御できる症例でも、ヒノキ科花粉飛散期には計画的な薬剤使用をすれば、より快適なシーズンを過ごせる可能性が高い。

スギ花粉とヒノキ科花粉の年毎の花粉飛散動態はよく似ており、スギ花粉が多く飛べばヒノキ科花粉も多く飛び、スギ花粉が早くから飛散すれば、ヒノキ科花粉も早くに飛散開始することが多い。これまでの我々の研究<sup>16,17)</sup>から、スギ花粉の飛散総数は飛散前から高い精度で予測可能であり、また、いつ頃飛散開始するかも予測可能となった。同様にヒノキ科花粉の予想も可能であれば、スギ花粉症に免疫療法を行っているヒノキ科花粉症に対しても、飛散数に応じた計画的な薬物治療を行うことができ、ヒノキ科花粉症患者のQOL向上に役立っていくと考えている。

## ま と め

スギ花粉症に対して抗原特異的免疫療法を受けている患者のヒノキ科花粉症に対する効果を検討した。症状アンケート調査とQOL調査による結果では、免疫療法群はスギ花粉飛散期に良好な治療効果を示したが、ヒノキ科花粉飛散期では効果が減弱した。スギ花粉とヒノキ科

花粉のタンパク構造は非常に類似し、主要抗原エпитープも極めて類似するが、スギ花粉症の抗原特異的免疫療法がヒノキ科花粉症にも効果的とはいえないと考えられた。今後は、ヒノキ科花粉症の対応も考えていく必要があるかと思われる。

(本研究の一部は文部科学省科学研究費10770882, 15591805および厚生労働省科学研究費17220101の助成を受けている)

## 参考文献

- 1) 安枝 浩: スギ花粉症におけるヒノキ花粉の関与. *JOHNS* 2002; 18: 47-51.
- 2) 奥田 稔, 宇佐神 篤, 岸川 禮子: 空中飛散スギ, ヒノキ花粉の最近の年次推移. *アレルギー* 2006; 55: 1531-35.
- 3) 湯田厚司, 間島雄一, 島田博匡, 他: 三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉の2005年飛散結果と2006年飛散予想. *東海花粉症研究会誌* 2006; 16: 28-33.
- 4) 奥田 稔, 大久保公裕, 後藤 稜, 他: 日本アレルギー性鼻炎 QOL 標準調査票 (2002年度版). *アレルギー* 2003; 52: 21-56.
- 5) 大久保公裕: アレルギー性鼻炎患者の QOL JRQLQ の開発. *鼻アレルギーフロンティア* 2003; 3: 67-72.
- 6) 三品朋子, 鈴木あゆ美, 押 正徳, 他: 三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉の2006年飛散結果と2007年飛散予想. *東海花粉症* 2007; 18: 25-30.
- 7) Kaneko Y, Motohashi Y, Nakamura H, et al: Increasing prevalence of Japanese cedar pollinosis: a meta-regression analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 365-71.
- 8) 大久保公裕: 標準化スギ花粉エキスによる減感作療法. *医薬の門* 2003; 43: 642-6.
- 9) 奥田 稔, 馬場廣太郎, 大久保公裕, 他: 特異的減感作療法のための標準化スギ花粉エキス (TO-194) アレルゲン活性におけるスギ花粉エキス標準品との比較. *耳鼻と臨床* 1999; 45: 239-44.
- 10) 奥田 稔, 今野昭義, 山越隆行, 他: 特異的減感作療法のための標準化スギ花粉エキス (TO-194) アレルゲン活性における現有製品との比較. *耳鼻と臨床* 1999; 45: 245-50.
- 11) 三好昌子, 寺田哲也, 兵 佐和子, 他: スギ花粉症患者に対する免疫療法の有効性. *日鼻誌* 2005; 44: 131-5.
- 12) 岡野光博: 診断と治療の実際 標準化スギアレルゲンエキスを用いた減感作療法 (免疫療法) の実際と有効性, 安全性. *臨床医* 2004; 30: 188-90.
- 13) 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—. 改訂第5版 *ライフサイエンスメディカ* 東京, 2005.
- 14) Ohno N, Ide T, Sakaguchi M, et al: Common antigenicity between Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen and Japanese cypress (*Chamaecyparis obtusa*) pollen, II. Determination of the cross-reacting T-cell epitope of cry j 1 and cha o 1 in mice. *Immunology* 2000; 99: 630-4.
- 15) 宮本由紀子, 湯田厚司, 服部玲子, 他: スギ花粉免疫療法の医療経済効果における花粉飛散総数の影響. *免疫アレルギー* 2006; 24: 125-6.
- 16) 佐々木康二, 湯田厚司, 三品朋子, 他: スギ花粉における秋の気象条件と花粉飛散の影響. *東海花粉症研究会誌* 2006; 16: 59-63.
- 17) 湯田厚司, 鶴飼幸太郎, 坂倉康夫, 他: 基準木の雄花着生状況によるスギ花粉飛散予想. *アレルギー* 2002; 51: 577-82.

(2007年5月9日受稿, 2007年8月6日受理)

別刷請求先: 湯田 厚司

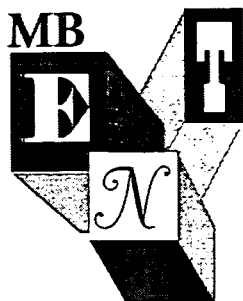
〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174

三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科

Tel: 059-231-5028 Fax: 059-231-5218

e-mail: yuta-a@clin.medic.mie-u.ac.jp





◆特集・小児のアレルギー性鼻炎

# 小児アレルギー性鼻炎の疫学と特殊性

湯田厚司\*

**Abstract** 小児アレルギー性鼻炎は以前にはアレルギーマーチで説明されるアトピー素因の強い患児に多く、ハウスダストによる通年性アレルギー性鼻炎が多かった。近年、小児アレルギー性鼻炎は低年齢化・重症化し、特にスギ花粉症の罹患率は増加している。病態も成人とよく似た形態にもなりつつある。小児アレルギー性鼻炎はI型アレルギーの病態を示すが、鼻閉も強い。しかし、小児自ら症状を訴えることが少ないため鼻閉に気づかれず、保護者の関心も低いいため診断も遅れてしまう。小児アレルギー性鼻炎には、鼻副鼻腔炎、滲出性中耳炎、アデノイド増殖症などの上気道疾患を合併していることも多く、単一疾患としてではなく、その他の上気道疾患も考慮して治療を進める必要がある。

**Key words** アレルギー性鼻炎 (allergic rhinitis), 疫学 (etiology), 小児 (pediatrics), 花粉症 (pollinosis), スギ花粉 (Japanese cedar pollen), アレルギーマーチ (allergic march)

## 小児アレルギー性鼻炎の有病率

小児アレルギー性鼻炎は増加の一途にある。有病率は男児に多く、思春期に性差が無くなるとされる<sup>1)</sup>。小児アレルギー性鼻炎有病率は調査年や調査方法により大きく異なる<sup>1)2)</sup>。自覚症状、診察、レセプト、特異的IgE抗体の測定など様々な方法での報告があるが、調査の方法によっても大きく異なっている。また、スギ花粉症は調査年の花粉飛散数によっても左右されるので、正確な有病率を算出できない。1998年に馬場らが行った耳鼻咽喉科医師9,471名とその家族を対象に行った全国調査があるが、通年性アレルギー性鼻炎は学童期に増加し、思春期にピークに達している。スギ花粉症は、学童期までは少ないが、思春期に増加する(図1)<sup>3)</sup>。成人と比較すると、通年性アレルギー性鼻炎では未就学児の罹患率は成人より低いが、思春期は成人よりも高いことがわかる。特に、未就学児のアレルギー性鼻炎においては、保護者の

関心も低く、喘息やアトピー性皮膚炎に比べて他覚的な所見が得られにくいこともあり、潜在的なアレルギー性鼻炎も多いことが予想される。現在の小児スギ花粉症は、この調査時よりも増加していると考えられる。

学童期の疾病罹患率を得るには学校健診があるが、軽症のアレルギー性鼻炎の診断や鑑別が視診のみでの健診で難しいことや、スギ花粉の飛散していない時期の健診では花粉症の診断ができない。しかし、学校健診の母集団は非常に多く、経年的傾向をみるのは有用である。小児ではアレルギー性鼻炎が増加している。その理由にはスギ花粉やダニ抗原の増加、都市化と生活環境の変化、遺伝的要素、乳幼児期の感染症の減少と感染症治療の向上が考えられる<sup>2)</sup>。

## アレルギーマーチの概念と

### 小児アレルギー性鼻炎

小児アレルギー疾患に対するアレルギーマーチ

\* Yuta Atsushi, 〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174 三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室, 講師

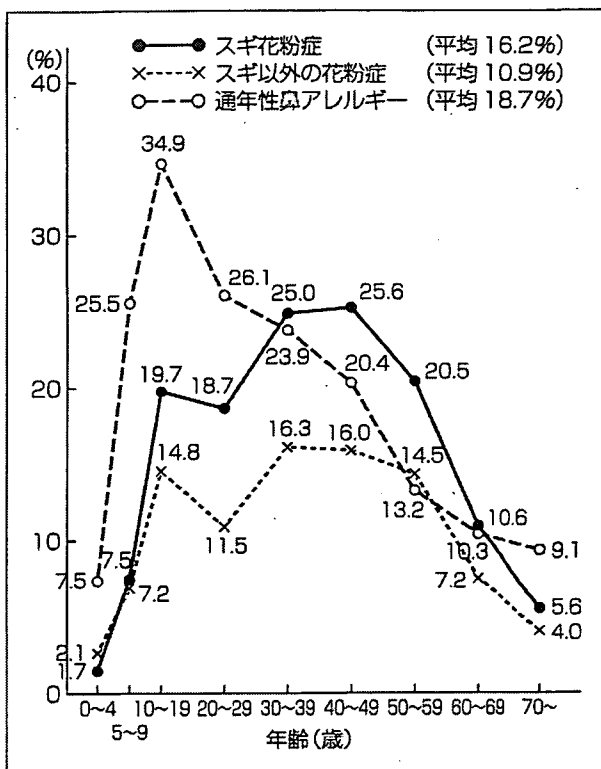


図 1. アレルギー性鼻炎の罹患率 (1998年) (文献2より)

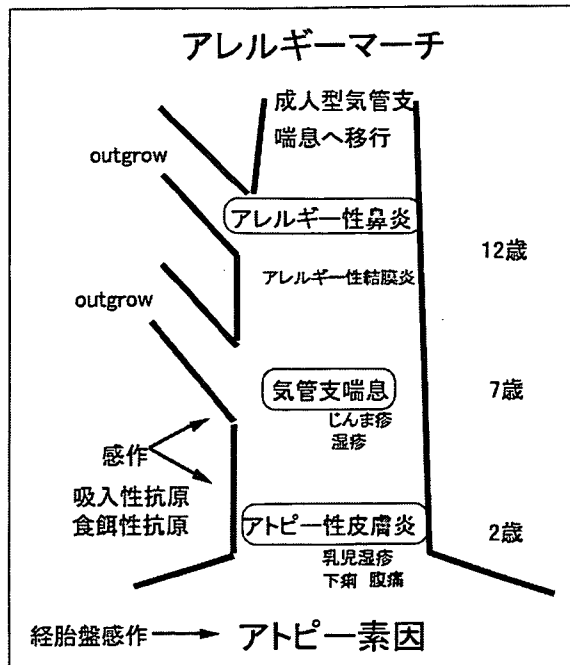


図 2. アレルギーマーチの概念

の概念(図2)がある<sup>4)</sup>。乳児期に食物抗原を原因とした食物アレルギーとアトピー性皮膚炎で発症し、幼児期に気管支喘息を発症する。学童期前後になると吸入抗原も原因となり、気管支喘息が発症し、小学生後半～中学生時にアレルギー性鼻炎を発症する。アレルギーマーチにおける小児アレルギー性鼻炎は、気管支喘息の発症にやや遅れて小学生時にハウスダストを抗原とする通年性アレルギー性鼻炎の症状を示し、中学生以降にスギ花粉症を発症する例が最も多いパターンである。アレルギーマーチの経過をたどる患児は多くの抗原に陽性を示し、アトピー素因の強い例が多い。アトピー素因の強い小児は、食物抗原を獲得後に、ハウスダスト、動物抗原(猫皮膚など)にも感作され、加えて季節性花粉抗原を次々と獲得していくこととなる。アレルギーマーチでは、食物抗原によるアトピー性皮膚炎と気管支喘息は自然治癒(out grow)しやすいが、アレルギー性鼻炎は自然治癒しにくい。アレルギー性鼻炎の自然治癒率は数%以下とされるが、小児期での自然治癒は少ない。アレルギー性鼻炎の原因に食餌性抗原が稀であるのも一因と考えられる。

#### 潜在性アレルギー性鼻炎と重症化

世界保健機構(WHO)と世界アレルギー機構の共同研究としてARIA(allergic rhinitis and its impact on asthma)から one airway, one disease の概念が提唱された<sup>5)</sup>。アレルギー性鼻炎は気管支喘息発症の危険因子であり、アリゾナでの大規模なコホート疫学調査でも小児アレルギー性鼻炎は喘息の危険因子と報告されている<sup>6)</sup>。その概念で成人の季節性アレルギー性鼻炎と季節性気管支喘息を中心とした解釈がされているが、小児においても気管支喘息と通年性アレルギー性鼻炎が合併している例が多い。小児気管支喘息患児では、症状を訴えない場合でもアレルギー性鼻炎を併発している。小児気管支喘息専門病院で過去に行った調査では、気管支喘息患児の自覚症状によるアレルギー性鼻炎の罹患率は決して高くはないものの、自覚症状の乏しい例と無症状例にハウスダストによる鼻粘膜抗原誘発を行うと約85%で陽性であった<sup>7)</sup>。つまり、小児気管支喘息時は自覚症状がなくてもアレルギー性鼻炎に罹患していることとなる。いわゆる潜在性アレルギー性鼻炎である

(図3). アレルギーマーチの概念よりも早い時期からすでにアレルギー性鼻炎があり、多くが気づかれていない潜在性アレルギー性鼻炎であることを意味する。保護者がアレルギー性鼻炎には無関心であることもアレルギー性鼻炎の診断を遅らせている一因である。

同じ施設で最近行った調査では、気管支喘息患児に合併するアレルギー性鼻炎の重症度が高くなっている。1987年には気管支喘息に合併するアレルギー性鼻炎は軽症例が多かったが、2002年の調査では中等症以上が多くなっていた(図3)。小児アレルギー性鼻炎が重症化していると早期に診断されやすくなるはずだが、まだまだ潜在性アレルギー性鼻炎も多い。

#### 小児花粉症が低年齢化し、急増している

スギ花粉抗原の感作年齢もスギ花粉症の発症も、ともに低年齢化している。10年程前には、未就学児のアレルギー性鼻炎はハウスダスト抗原による通年性アレルギー性鼻炎がほとんどで、スギ単独花粉症は稀であった。小児スギ花粉症のほとんどが通年性アレルギー性鼻炎に合併していた。スギ花粉症の発症には繰り返したスギ花粉への曝露が必要であり、感作発症が成立するのは思春期以降であるとされていたが、この10年あまりで小児スギ花粉症が急増し、スギ単独花粉症も増えている<sup>9)</sup>。この理由には幼少時から吸入抗原の感作が増えていることによる。当科のアレルギー専門外来に受診したアレルギー性鼻炎患児で約25年間のハウスダスト(またはダニ)抗原とスギ抗原に対する血清特異的IgE抗体の陽性率の変化をみると(図4)、ハウスダスト抗原陽性率はもともと高率であったため25年間でほとんど変化していないが、スギ花粉抗原陽性率は1981年に26%であったものが1996年には58%に、2004年には90%を超え、ハウスダストより高率にまでなっていた。これらのデータは一般健康児を対象にしてはいるのではなく、アレルギー性鼻炎患児の結果ではあるが、小児スギ花粉症が確実に増加している

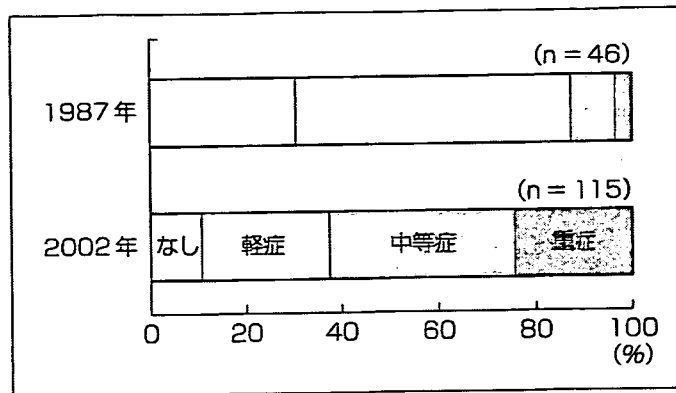


図3. 気管支喘息患児に合併するアレルギー性鼻炎  
気管支喘息のアレルギー性鼻炎合併率は高い。しかも、近年重症化している

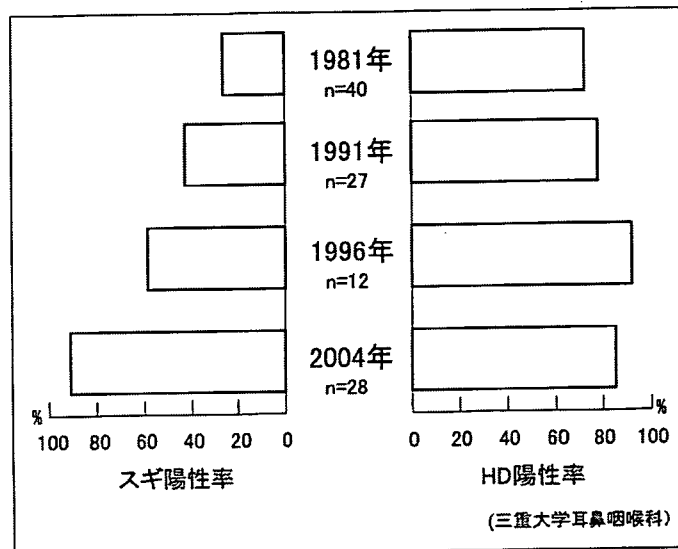


図4. 小児アレルギー性鼻炎例の特異的IgE抗体陽性率の経年的変化  
ハウスダスト抗原の経年的変化はないが、スギ花粉抗原は急増している  
(三重大学耳鼻咽喉科)

ことを示唆する。

小児スギ花粉症の病態も最近変化し、成人に似た病態を示している。以前の小児スギ花粉症の特徴はいわゆるアレルギーマーチの流れで、アトピー素因の強い児が次々と感作されていくなかでスギ花粉抗原にも感作されるが発症していない(感作未発症)例が多かった。ところが、最近のスギ花粉症患児をみると決してアトピー素因の強い患児ばかりではなく、感作だけでない発症例が増えている。成人と同じく、血清総IgE抗体の高くない例でのスギ花粉症もみられる。

#### 小児アレルギー性鼻炎の病態

小児と成人におけるアレルギー性鼻炎の発症メ

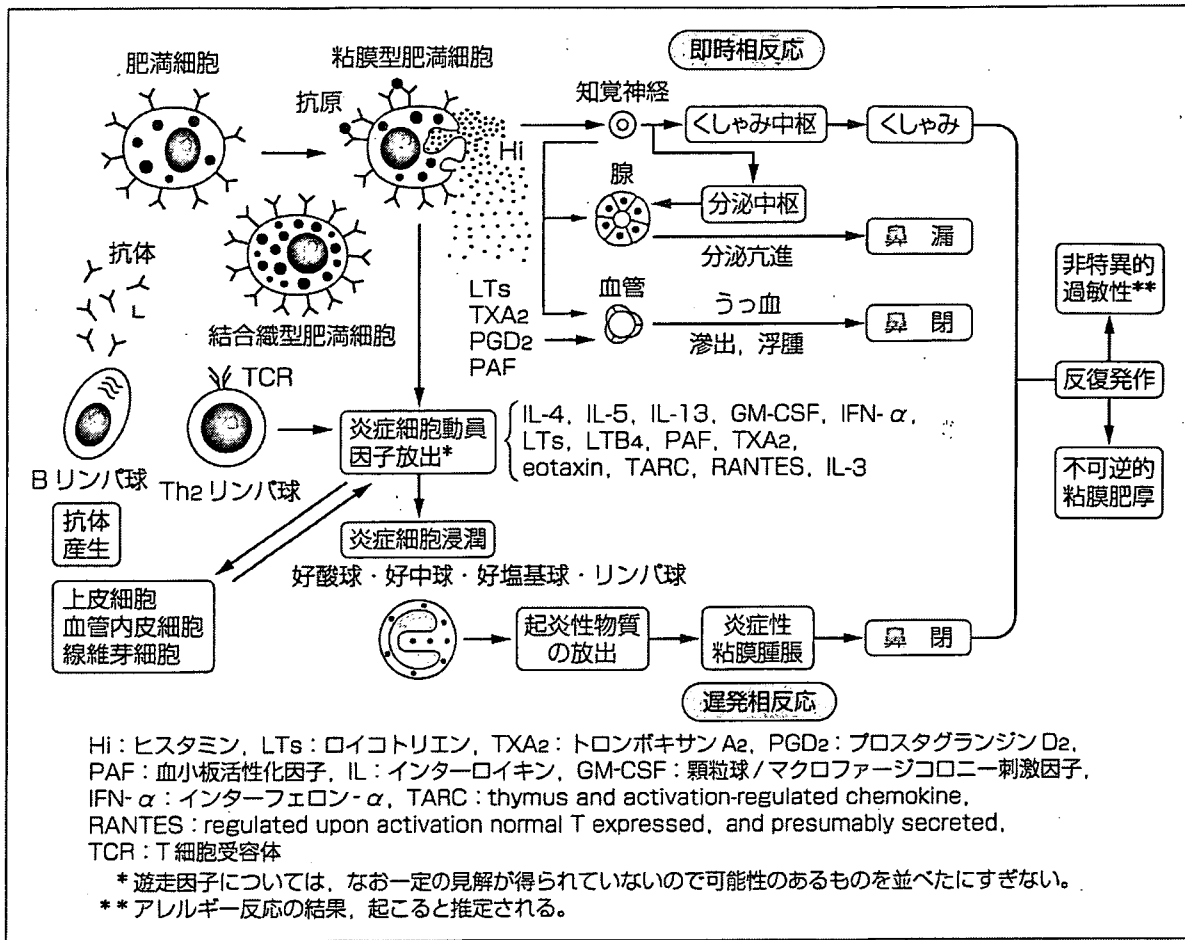


図 5. アレルギー性鼻炎のメカニズム(文献2より)

メカニズム(図5)は同じである。小児の特徴として考えられるのは、抗原特異的IgE抗体が関与するI型アレルギー主体の病態が成人より強いことである。局所でBリンパ球により抗原特異的IgE抗体が産生され、気道粘膜上皮に分布する肥大細胞に架橋されると即時型反応を引き起こすヒスタミンが脱顆粒される。ヒスタミンがメディエータとなるI型アレルギー反応が小児アレルギー性鼻炎の中心である。

アレルギー性鼻炎の主症状はくしゃみ、鼻水、鼻閉であるが、小児と成人で症状の発現形式にやや違いがある。小児の特長は鼻閉が多いとされるが、これは通年性アレルギー性鼻炎による慢性的な遅発型反応が多いためと考えられる。ただ、小児では鼻閉が強いわりに、意外と鼻閉の訴えは少ない。保護者はくしゃみと鼻汁を客観的に判断できるが、鼻閉は口呼吸するくらい高度にならないとわかりにくい。学童初期までの患児が自ら症状を訴えることが少ないので、なかなか気づかれな

い。物心ついた時点で鼻閉があると、それに慣れてしまい鼻閉を訴えないことも多い。小児自ら症状を訴えないことと、アレルギー性鼻炎への保護者の無関心が医療機関受診を遅らせ、アレルギー性鼻炎の診断は実際の発症年齢よりも大きく遅れる。重症例を目にすることも珍しくない。小児では自覚症状と病態が完全に一致せず、鼻所見と症状に乖離がでることも多いのが成人との違いである。

#### 小児アレルギー性鼻炎の抗原

小児は典型的なI型アレルギーの病態を示し、ほとんどの例で抗原を同定できる。原因抗原はハウスダスト・ダニが圧倒的に多く、花粉抗原感作の場合にはハウスダスト・ダニとの重複抗原感作例が成人より多い。ダニ抗原による通年性アレルギー性鼻炎が多いので、1年中症状を呈するが、ダニ繁殖に好条件な春秋の季節の変わり目に症状が悪化する。通常眼の痒みをうったえるのは花粉症の特徴であるが、小児では通年性アレルギーでも