

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、キーオープンの結果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。実薬の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。小児スギ花粉症の舌下免疫療法結果では、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。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。

(3) 舌下免疫でのHRTの検討結果では、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。血清TARCは、花粉非飛散期157pg/mlから飛散期204pg/mlと上昇した。しかし、上昇した花粉飛散期でも健常者と有意差がなく、アトピー性皮膚炎で見られるような大きな変化はみられなかった。

D. 考察

皮下免疫療法の有効性がさらに証明でき、特に大量飛散年で効果が高いことが判明した。薬剤使用量が少ないことは非常に有益であると考えられた。ただし、ヒノキ花粉症への効果が減弱することから、ヒノキ花粉飛散期には計画的な薬剤の使用も必要と考えられた。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、体重当たりの抗原量が多いと考えられる。小児はスギ花粉症の罹患年数が短いことが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

皮下免疫療法と舌下免疫療法の有効性について検討した。特に小児舌下免疫療法への期待がされる。

G. 研究発表

1. 論文発表

佐々木康二, 三品朋子, 湯田厚司, 他: スギ花粉における秋の気象条件と花粉飛散の影響. 東海花粉症誌 17, 59-63, 2006.

湯田厚司, 間島雄一, 島田博匡, 他: 三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉飛散結果と2006年飛散予想. 東海花粉症誌 17, 28-33, 2006.

湯田厚司: One airway, one disease とアレルギー性鼻炎治療. 日気食会誌 57, 175-180, 2006.

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: 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

Tomoko Mishina, Atsushi Yuta, Ayumi Suzuki, et al. Clinical effects of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis - results of the first trial year-. 11th Asian Research Symposium in Rhinology (Seoul, Korea) Ayumi Suzuki, Atsushi Yuta, Tomoko Mishina, et al. The effects of immunotherapy by Japanese Cedar pollen for Cypress pollinosis. 11th Asian Research Symposium in Rhinology (Seoul, Korea).

Atsushi Yuta, Reiko Hattori, Yasuo sakakura, et al. The effects of anti-allergic drugs on histamine release from basophils. 11th Asian Research Symposium in Rhinology (Seoul, Korea) 湯田厚司 アレルギー検査法の進歩 -ヒスタミン遊離試験を中心に- 第18回日本アレルギー学会春期臨床大会教育セミナー.

湯田厚司 耳鼻咽喉科からみた One airway, one disease. 第68回耳鼻咽喉科臨床学会ランチョンセミナー.

湯田厚司, 坂井田寛, 服部玲子, 他：秋のスギ花粉飛散と気象条件のスギ花粉症への影響 - 第18回日本アレルギー学会春期臨床大会

湯田厚司 服部玲子 間島雄一 免疫(減感作)療法の全身副反応例での末梢血好塩基球含有ヒスタミン量とヒスタミン遊離の変化. 第56回日本アレルギー学会総会

鈴木あゆ美, 湯田厚司, 三品朋子, 他：スギ花粉症の免疫療法のヒノキ科花粉症に対する効果. 第45回日本鼻科学会総会

湯田厚司 服部玲子 間島雄一 免疫(減感作)療法の全身副反応例での末梢血好塩基球含有ヒスタミン量とヒスタミン遊離の変化. 第45回日本鼻科学会総会

三品朋子, 湯田厚司, 鈴木あゆ美, 他：スギ花粉症に対する舌下免疫療法の初年度臨床症状と QOL 調査. 第45回日本鼻科学会総会

湯田厚司 服部玲子 宮本由起子 間島雄一 スギ花粉症に対する舌下免疫療法 第127回日本耳鼻咽喉科学会東海地方部会連合講演会.

湯田厚司, 宮本由起子, 服部玲子, 他：スギ花粉症の免疫療法におけるスギおよびヒノキ科花粉飛散期の治療効果第126回日本耳鼻咽喉科学会東海地方部会連合講演会

湯田厚司, 鈴木あゆ美, 三品朋子, 他スギ花粉症の新免疫療法・舌下免疫療法. 第33回東海花粉症研究会 2006. 12.

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：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—

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

One airway, one disease の概念とスギ花粉症治療

三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉頭頸部外科 湯田 厚 司

上気道と下気道は口腔咽喉頭を介してつながった一つの airway である。この領域には、アレルギー性鼻炎、口腔咽頭症候群、喉頭アレルギー、気管支喘息などの様々なアレルギー疾患が存在する。

気管支喘息にはアレルギー性喘息と非アレルギー性喘息が存在するが、アレルギー性鼻炎の40～50%にアレルギー喘息を合併し、アレルギー喘息の実に85%にアレルギー性鼻炎が合併する [1]。この事実をもとに、WHO (世界保健機構) と WAO (世界アレルギー機構) が共同研究し、One airway, one disease の概念がつけられた [1]。ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma) は、気管支喘息におけるアレルギー性鼻炎治療の重要性を提唱し、気管支喘息にとってアレルギー性鼻炎がいかに重要かを前面にしている。しかし、上気道と下気道の関与を考えるならば、気管支喘息にとって

の上気道ではなく、お互いに双方のことを考えての概念ととらえるべきで、耳鼻咽喉科が積極的に介入すべきと考える。

気管支喘息児では潜在性アレルギー性鼻炎が存在する

気管支喘息児には80%前後にアレルギー性鼻炎が合併する。息児が気づいていない時期にアレルギー性鼻炎を罹患している潜在性アレルギー性鼻炎が多く含まれる [2]。気管支喘息児でアレルギー性鼻炎を合併しない例または軽症のアレルギー性鼻炎を合併する例にハウスダストディスクで鼻粘膜抗原誘発検査を行うと85%が陽性となり、66%が2+以上の陽性となる [2、3]。この結果は気管支喘息児ではすでに潜在性アレルギー性鼻炎が存在している可能性が高いことを示している。

	対照	小児喘息	危険度	オッズ比	95%CI	
例数	2177	173	鼻炎(+), 副鼻腔炎(+)	6.28 *	4.01-9.82	
鼻炎	43.8%	76.3%	鼻炎(+), 副鼻腔炎(-)	2.59 *	1.54-4.34	
副鼻腔炎	39.8%	63.7%	鼻炎(-), 副鼻腔炎(+)	1.25	0.64-2.42	
Cohort study, Arizona, USA			(Guerra S: J Allergy Clin Immunol; 419-425, 2002)			
	対象15-69歳	1990年	1998年	危険度	オッズ比	95%CI
例数		734	734	アレルギー性鼻炎	8.2	3.6-18.5
喘息		6.4%	7.3%	(1990年時)		
鼻炎		24.1%	25.5%			
Prospective study, Copenhagen			(Linneberg A: Allergy; 1048-1052, 2002)			
大学生23年間の追跡1021名			危険度	non-ARとの比		
喘息	11.3%		アレルギー性鼻炎	3.0倍		
鼻炎	45.8%		(大学入学時時)			
Cohort study, Rhode Island, USA			(Settipine GA: Allergy Asthma Proc 15:21-25, 1994&19; 185-188, 1998)			

図1 アレルギー性鼻炎の気管支喘息に対する危険度

アレルギー性鼻炎は気管支喘息の危険因子である

大規模な3つの研究でアレルギー性鼻炎が気管支喘息の危険因子であることが報告された(図1)。小児気管支喘息173名と対照2177名を対象としたアリゾナでのコホート研究[4]では、アレルギー性鼻炎が高いオッズ比で喘息の危険因子としている。コペンハーゲンで1990年と8年後の1998年に同じ734名を対象に広い年齢分布で行われたプロスペクティブ研究[5]でも、アレルギー性鼻炎があると気管支喘息への危険度がオッズ比8.2と高かった。また、ロードアイランドの大学新入生を23年後に追跡調査した結果[6]では、大学入学時にアレルギー性鼻炎があるとアレルギー性鼻炎が無い例に比べて3倍危険度が高かった。このような大規模の疫学調査からアレルギー性鼻炎の存在が気管支喘息への移行に重要な因子であることが示された。

気管支喘息とアレルギー性鼻炎ではどちらが先行するか

アレルギーマーチというアトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎の順におこるとされる概念があり、我々は、通常では気管支喘息がアレルギー性鼻炎よりも早く発症すると思っ込んでいた。しかし、成人例でみるとGreisnerらが興味深い結果を報告した[7]。季節性アレルギー性鼻炎が気管支喘息に先行する例は44.8%で、気管支喘息が先行する例よりも多かった(表1)。通年性アレルギー性鼻炎でも、アレルギー性鼻炎が気管支喘息よりも先行する

季節性アレルギー性鼻炎が先行発症	44.8%
喘息が先行発症	34.5%
両者が同時発症	20.7%
通年性アレルギー性鼻炎が先行発症	38.5%
喘息が先行発症	30.5%
両者が同時発症	30.8%
(文献8より改変)	

表1 アレルギー性鼻炎と気管支喘息はどちらが先行するか?

例が多かったが、両者の同時発症の比率は通年性の方が多く、気管支喘息の原因抗原にダニ抗原が多いことが理由と考えられる。

小児の発症年齢をみると季節性の方が遅れて発症しやすい。小児では通年性アレルギー性鼻炎の方が季節性アレルギー性鼻炎よりも多いため、小児気管支喘息に合併する通年性アレルギー性鼻炎が多いされている。同じ理由で小児で気管支喘息と季節性アレルギーを考えると、気管支喘息が先行する例が多くなる。しかし、最近アレルギー性鼻炎の低年齢化が問題となっており、小児のスギ花粉症が年々増加している[8]。スギ花粉抗原陽性例はこの10年間で急激に増加した(図2)。今後は、小児でも成人同様の傾向が出てくると予想される。

アレルギー性鼻炎が気管支喘息に影響する原因はなにか

アレルギー性鼻炎が気管支喘息に影響するメカニズムを表2に列挙した[9]。

鼻には生理的に防御機構が存在する。鼻は異物に対して、くしゃみにより排出し、鼻水と繊毛輸送により流しだす。鼻閉は侵入を防ごうとする。この生体防御機構が抗原に対して過剰に反応するのがアレルギー性鼻炎である。アレルギー性鼻炎では、鼻の防御機構、即ち上気道と下気道の両方にとって防御の第一関門が破綻した状況となる[10]。

鼻腔は吸気に加湿・加温を行い吸気の修飾機

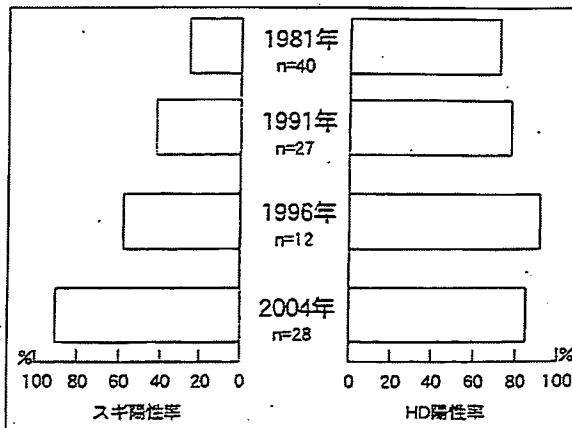


図2 小児アレルギー性鼻炎患児のスギ・ハウスダスト抗原陽性率の推移

表2 上・下気道の相互作用のメカニズム

鼻呼吸障害、鼻の吸気修飾機能の障害
後鼻漏
Naso-bronchial reflex
Broncho-nasal reflex?
骨髄を介したメディエータの血行性作用
抗原の鼻粘膜からの吸収による血行性作用

能をもつ。同時に細菌や抗原を含む様々な気流内物質のフィルター機能をもつ。鼻閉による鼻腔の呼吸障害はこれらの役割を障害する。

鼻分泌物はごく微量の誤嚥により下気道に影響するとされる。上気道での炎症性産物を後鼻漏が下気道に運ぶこととなる。吸呼気に含まれる水分には炎症産物が含まれており、この水分中からもサイトカインやケモカインも同定されており [11]、呼吸がアレルギー性炎症を惹起する物質を媒介している可能性がある。

鼻気管支反射 (Naso-bronchial reflex) は、上気道の知覚神経と下気道の副交感神経を介した神経反射が関与し、鼻腔の抗原曝露で気管支の収縮と過敏性の亢進がおこる。逆の気管支の抗原誘発が花粉症の鼻症状を誘発する broncho-nasal reflex の存在も推測される。

免疫学的要因が有力な説としてあげられている。上気道と下気道のアレルギー反応は同一の炎症惹起メディエーターを介することから、骨髄を介したメディエーター反応がある。上気道または下気道で産生される局所的なサイトカイン、ケモカイン、メディエーターを介して骨髄前駆細胞が分化放出され、活性化した炎症細胞 (好酸球や T リンパ球など) が循環していると考えられている。

鼻粘膜からの抗原の吸収は血行性に作用することも考えられる。抗原の鼻粘膜からの吸収による血行作用については DNP-アスカリスで感作しアレルギー性鼻炎を作ったモルモットの背中皮膚に抗-オボアルブミンを投与し、鼻内にオボアルブミンを投与すると PCA 反応を起こさせることができる [12]。

アレルギー性炎症にかかわる遺伝子は上気道

と下気道の両方にも関与しうる。すでに多くの遺伝子多型が報告されているが、単一遺伝子が原因とは考えにくい。原因遺伝子はアレルギーの素因に関するものだけでなく、アレルギー抑制遺伝子の破綻も考えられる。

上気道と下気道の抗原誘発はお互いに影響する。

Braunstahl ら [13] は気管支粘膜抗原誘発後の鼻粘膜と、鼻粘膜抗原誘発後の気管支粘膜で、特異的抗体で染色される組織中好酸球陽性細胞を検討している。健常者では誘発24時間後に変化はみられなかったが、アレルギー性鼻炎では気管支粘膜抗原誘発後の鼻粘膜と鼻粘膜抗原誘発後の気管支粘膜の両方で24時間後に遅発相の反応である好酸球陽性細胞が増加していた。この結果は鼻粘膜と気管支粘膜の抗原曝露はそれぞれお互いに影響していることを示している。

気管支喘息はアレルギー性鼻炎の治療が下気道に好影響である

気管支喘息を伴うアレルギー性鼻炎に対してアレルギー性鼻炎の治療が気管支喘息の症状や下気道検査所見を改善する。Crystal-Peters ら [14] はアレルギー性鼻炎を伴う気管支喘息患者にアレルギー性鼻炎治療を行うと喘息関連症状、救急外来受診回数、入院回数いずれでも行わない例に比べて優位に少なくなることを報告している。これらの結果はアレルギー性鼻炎がどれくらい気管支喘息に移行するかを検証できるものではないが、少なくともアレルギー性鼻炎の存在が下気道、特に気管支喘息に悪化因子であることを証明できる。

アレルギー性鼻炎が発症することにより下気道の呼吸機能や気道過敏性がどのように変化するかを検討した報告はない。気管支喘息のないアレルギー性鼻炎患者に免疫療法を行うとメサコリンに対する下気道過敏性が改善し、プラセボでは全く変化しなかったと報告されている [15]。このことは、アレルギー性鼻炎では気管支喘息を発症していなくても、下気道の過敏性は亢進している例が多いと考えられる。

耳鼻咽喉科からみた上気道・下気道としての One airway, one disease とは

One airway, one disease の概念は気管支喘息を専門にするアレルギー科からでた概念で、アレルギー性鼻炎からみた気管支喘息という考えは薄い。耳鼻咽喉科医あるいは呼吸器内科医にとっては、上気道と下気道が関連した病態に古くからかかわっていた (図3)。副鼻腔気管支症候群 (sinobronchial syndrome) は、慢性副鼻腔炎と慢性気管支炎、びまん性気管支炎、気管支拡張症が合併する病態で、本邦では14環系マクロライド治療の有効性が論じられている。上気道疾患を考えるとアレルギー性鼻炎と慢性副鼻腔炎、下気道では慢性気管支炎と気管支

喘息が代表疾患である。上述のごとく慢性副鼻腔炎と慢性気管支炎は副鼻腔気管支症候群であり、アレルギー性鼻炎と気管支喘息はARIA の概念のとおりである。それ以外に、気管支喘息には鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎が合併しやすい。アスピリン喘息 (AIA) には特に高率に鼻茸を合併している。AIA の病因にロイコトリエン (LTs) が考えられているが、LTs の主な供給源は鼻茸とされる。AIA を中心とした気管支喘息は慢性副鼻腔炎の手術により改善される。

鼻茸の合併率は、慢性副鼻腔炎で高いとされるが、10~20%程度であり、アレルギー性鼻炎では数%である。内因性喘息では慢性副鼻腔炎と同程度の10~20%程度であり、AIA では60

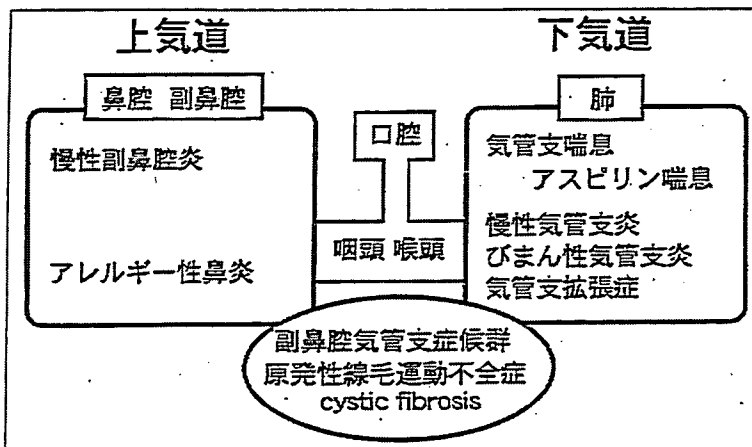


図3 上気道と下気道の One airway, one disease

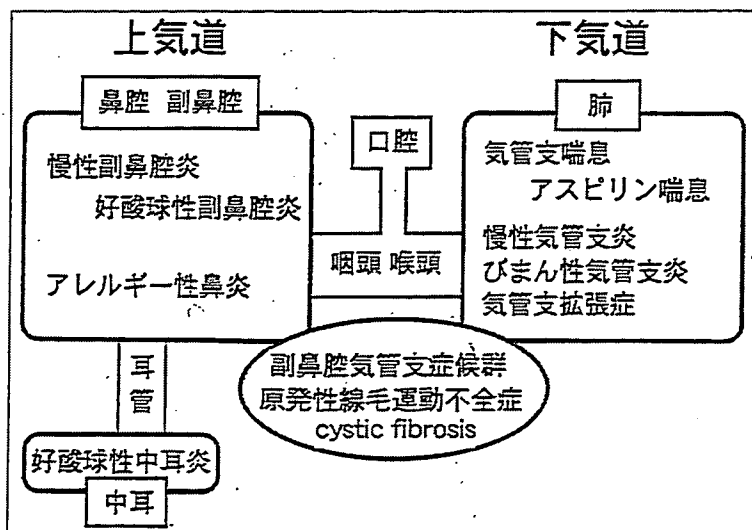


図4 中耳腔を含めた One airway, one disease

～90%と極めて高率である [16]。最も厄介なことは、気管支喘息や AIA に合併する鼻茸は、アレルギー性鼻炎や慢性副鼻腔炎に伴う鼻茸よりも高率に再発しやすいことである。この理由はアレルギー性鼻炎や慢性副鼻腔炎に合併する鼻茸の組織では単核球が優位に対し、気管支喘息や AIA に合併する鼻茸は好酸球優位である。従って、好酸球が強く関与する鼻茸は再発しやすいこととなる。これらの好酸球が強く関与する慢性副鼻腔炎は好酸球性副鼻腔炎と呼ばれ、難治性副鼻腔炎となる。好酸球から放出されたロイコトリエンが難治性に関与すると考えられ、これらの手術後には抗ロイコトリエン薬が有効であった。

もう一つの上気道・中耳腔は耳鼻咽喉科が関わる重要な airway である

上気道が下気道とつながっていることはよく理解できるが、耳鼻咽喉科にとって、もう一つの上気道、即ち中耳腔が存在する (図4)。中耳腔は耳管を介して鼻腔と交通する。耳鼻咽喉科領域では、小児でアレルギー性鼻炎や副鼻腔炎に滲出性中耳炎がよく合併する。最近、好酸球を介した難治性中耳炎として好酸球性中耳炎が問題視されている。難治性の好酸球副鼻腔炎や気管支喘息を合併する。耳鼻咽喉科にとっては滲出性中耳炎や好酸球性中耳炎も One airway, one disease の概念に入る疾患と考えられる。

One airway, one disease の概念からスギ花粉症治療を考える

2005年鼻アレルギー診療ガイドラインが最近出版された [17]。これまでのガイドラインと大きくことなることの一つに、通年性アレルギー性鼻炎の治療ガイドラインに加えて、重症度に応じた花粉症治療のガイドラインが提唱された。花粉症治療のガイドラインの大きな特徴は、初期治療の項目が明記されている。これによると、花粉症の初期治療は、遊離抑制薬、第2世代抗ヒスタミン薬とともに、抗ロイコトリエン薬が初期治療として推奨された。抗ロイコトリエン

薬は、遅発相である鼻閉に効果のあるアレルギー性鼻炎治療薬として分類されているが、第II相臨床試験で即時相にも効果が認められている。我々は、スギ花粉大量飛散年にプランルカストで初期治療を行い [18]、鼻腔開依存度を客観的に評価できる acoustic rhinometer で全例同日同時間帯に測定すると、花粉飛散期後半に鼻腔容積がわずか12%低下するのみで、極めて良好な結果を得た。また、鼻閉のみでなく、くしゃみや鼻汁にも有用であった。スギ花粉が大量飛散する場合には鼻局所において即時相だけでなく、好酸球を介した遅発相の制御も重要であり、ガイドラインで抗ロイコトリエン薬が初期治療として推奨される1つの理由かとも思われる。抗ロイコトリエン薬は喘息予防・管理ガイドライン2006の長期管理薬でも推奨されていることから、One airway, one disease の概念から考えるアレルギー性鼻炎の治療薬としても推奨される薬剤である。

おわりに

我々耳鼻咽喉科医はOne airway, one disease の概念のなかには、アレルギー性鼻炎、気管支喘息のみでなく、滲出性中耳炎、好酸球性中耳炎、慢性副鼻腔炎、慢性気管支炎、びまん性気管支炎、気管支拡張症などが含まれていることを理解し、総合的に考えて診療すべきと考えている。特に、耳鼻咽喉科としては、中耳疾患への対応を考え、加えて小児を含めて気管支喘息の早期介入にも積極的に協力していくことが専門医としての大切な役目と考える。

参考文献

- 1) Bachert C, van Cauwenberge P, Khaltaev N, Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. Allergy 57: 841-855, 1999.
- 2) 鷗飼幸太郎 他. 小児潜在性鼻アレルギーの鼻腔病態—喘息患者を対象にして—。耳

- 喉 55 : 631-636, 1983.
- 3) 鶴飼幸太郎. 気管支喘息とアレルギー性鼻炎—主として小児気管支喘息の鼻腔病態を中心に—. 医薬の門 32 : 34-38, 1992.
 - 4) Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, et al. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 109 : 419-425, 2002.
 - 5) Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma : a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 57 : 969-971, 2002.
 - 6) Settipane RJ, Hagy GW and Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis : a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 15 : 21-25, 1994.
 - 7) Greisner WA III, Settipane RJ and Settipane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 19 : 185-188, 1998.
 - 8) 増田佐和子 他 耳鼻咽喉科アレルギー外来受診小児におけるスギ花粉症の感作と発症状況 アレルギー-47 : 1182-1186, 1998.
 - 9) 湯田厚司 坂倉康夫 アレルギー性鼻炎から気管支喘息への移行 *Progress in Med* 23 : 74-78, 2003.
 - 10) 湯田厚司 アレルギー性鼻炎—それぞれの時期に合った指導の重要性 臨床と薬物 21 : 654-657, 2002.
 - 11) Csoma Z, Kharitonov SA, Balint B, et al. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 166 : 1345-1349, 2002.
 - 12) Kaise T, Sakakura Y and Ukai K. Ability of histamine to increase nasal mucosal permeability to macromolecules in guinea pigs. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104 : 969-973, 1995.
 - 13) Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 161 : 2051-2057, 2000.
 - 14) Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, et al. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma : the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 109 : 57-62, 2002.
 - 15) Grembiale RD, Camporota L, Naty S, et al. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 162 : 2048-2052, 2000.
 - 16) 間島雄一 鼻茸の成因と治療 耳展 42 : 525-530, 1999.
 - 17) 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症— 馬場廣太郎編 pp53-56, ライフサイエンス社 東京 2005.
 - 18) 湯田厚司 吉村栄治 坂井田寛 他 スギ花粉症に対するプラナルカスト初期治療例での acoustic rhinometer による客観的鼻腔開存度の評価 *Progress in Med* 24 : 465-469, 2004.

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症があり、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 j1* 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¹⁾。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²⁾。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±20.9, 52.1±11.7歳）、性（男性7女性12, 男性5女性21）、有病年数（16.2±5.7,

21.2±13.9年）、日本スギCAP-RAST 特異的 IgE 抗体スコア（4.2±1.4, 4.2±1.1）ヒノキCAP-RAST 特異的 IgE 抗体スコア（2.5±0.8, 2.6±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/cm²、ヒノキ科花粉飛散数が過去最高に多い5,709個/cm²であった³⁾（ダーラム型測定）。尚、スギ花粉飛散期とした3月にヒノキ科花粉が50個/cm²、ヒノキ科花粉飛散期とした4月にスギ花粉が40個/cm² 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

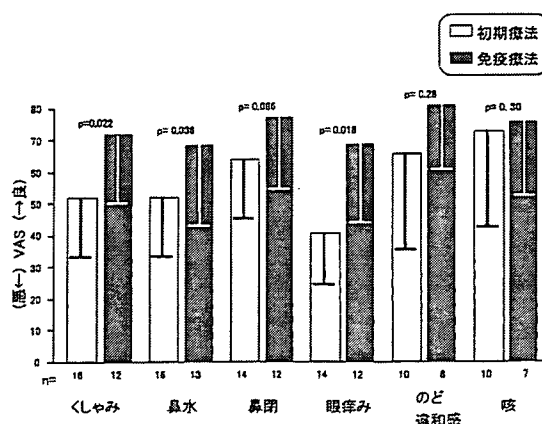


図1 スギ花粉大量飛散年（2005年）のVAS法による自覚症状

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^{4,5)}(JRQLQNo1)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。JRQLQNo1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/cm²で, ヒノキ科花粉飛散数が2,055個/cm²であった(ダラム型測定)⁶⁾。

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⁷⁾, 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⁸⁾。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。

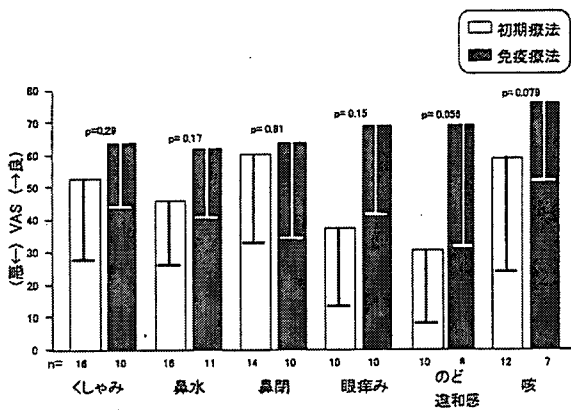


図2 ヒノキ科花粉大量飛散年(2005年)のVAS法による自覚症状

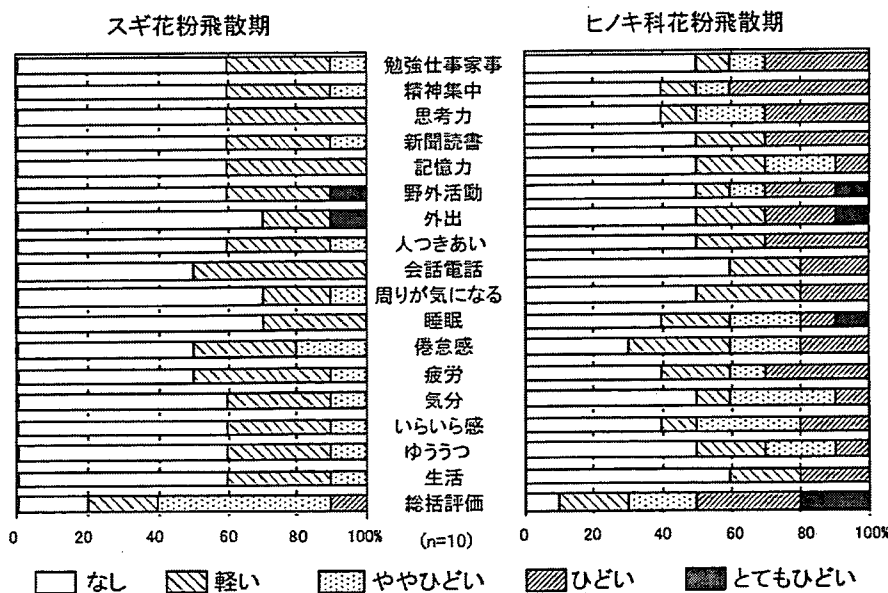


図3 スギ花粉飛散期とヒノキ科花粉飛散期のQOL(日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票)

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思っている例もある。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く、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⁹⁾。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^{9,10)}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^{11,12)}。

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)¹³⁾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¹⁴⁾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¹⁵⁾。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пит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пит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¹⁵⁾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科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^{16,17)}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る。あらかじめスギ・ヒノキ科花粉飛散数予想が可能であれば、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、主要抗原エピト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の助成をうけている)

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 稔, 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アカ* 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)

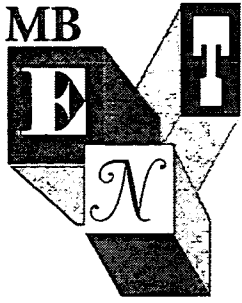
別刷請求先: 湯田 厚司

〒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¹⁾。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¹⁾²⁾。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)³⁾。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、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²⁾。

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

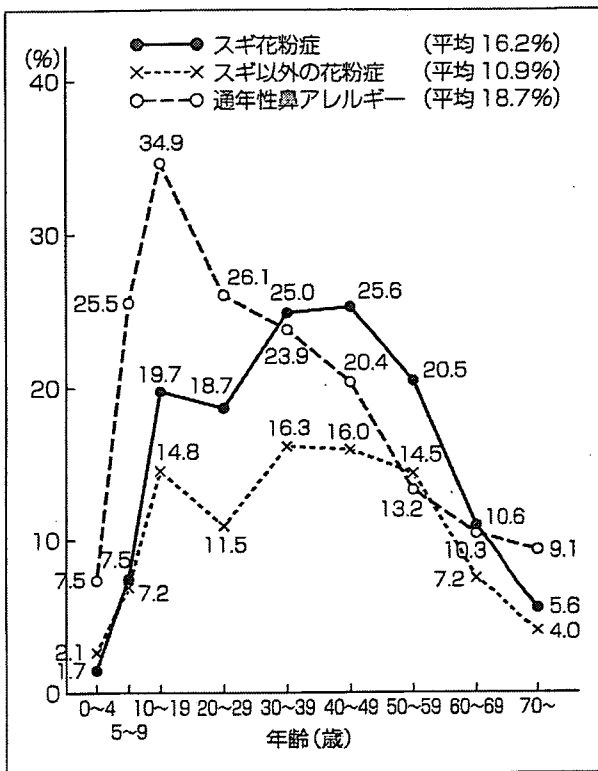


図 1. アレルギー性鼻炎の罹患率 (1998年) (文献2より)

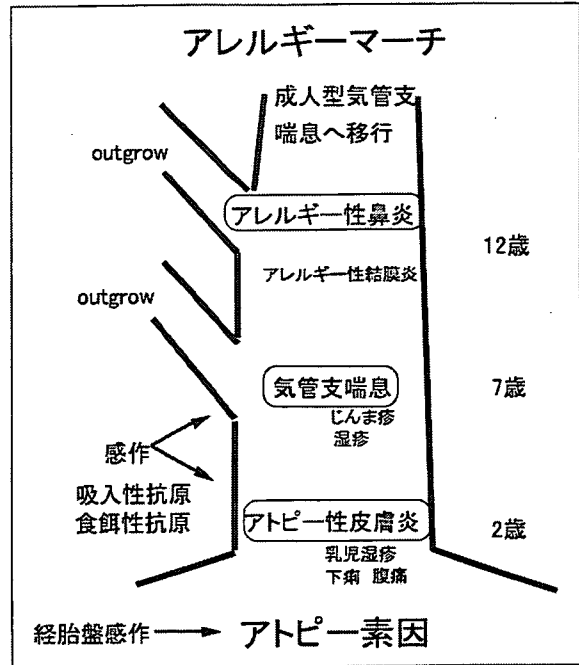


図 2. アレルギーマーチの概念

の概念(図2)がある⁴⁾。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(猫皮膚屑など)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⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。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、気管支喘息患者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った(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⁹⁾。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者で約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常児を対象としているのではなく、アレルギー性鼻炎患者の結果ではあるが、小児スギ花粉症が確実に増加している

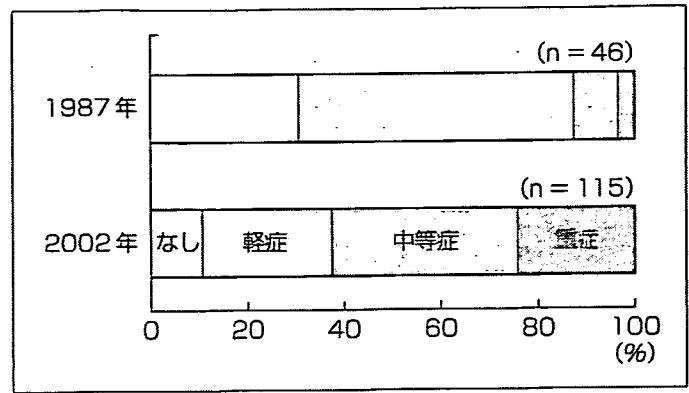


図3. 気管支喘息患者に合併するアレルギー性鼻炎
気管支喘息のアレルギー性鼻炎合併率は高い。しかも、近年重症化している

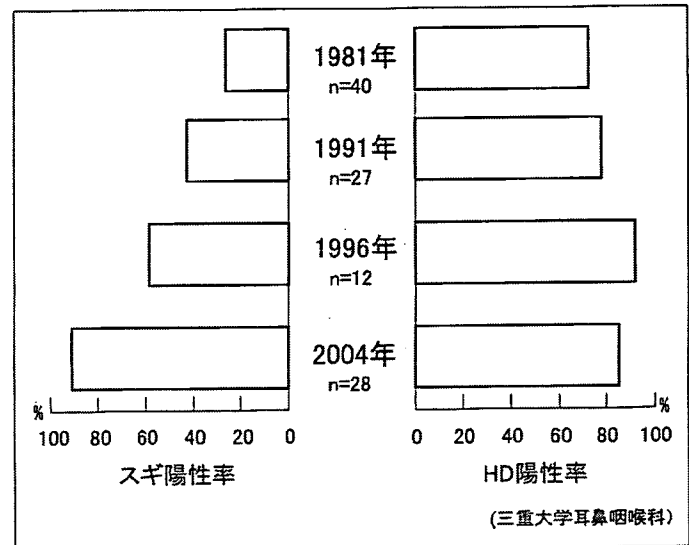


図4. 小児アレルギー性鼻炎例の特異的IgE抗体陽性率の経年的変化
ハウスダスト抗原の経年的変化はないが、スギ花粉抗原は急増している

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者をみると決してアトピー素因の強い患者ばかりではなく、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

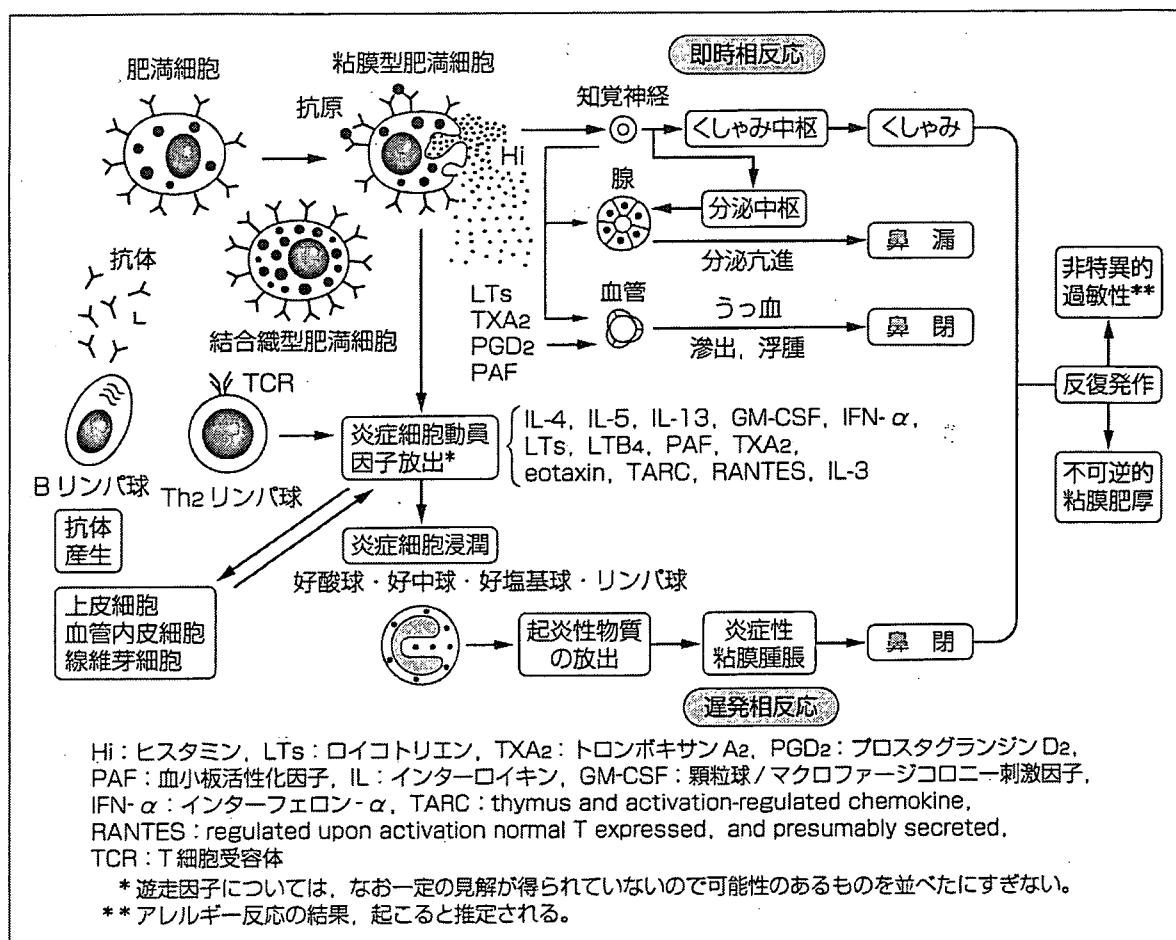


図 5. アレルギー性鼻炎のメカニズム(文献2より)

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満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

眼の痒みを訴える例があり、成人との大きな違いである。

アレルギー性鼻炎の感作発症の病態形成には繰り返した抗原曝露が必要であり、小児ではダニ抗原の曝露が多いのが問題となる。小児期のダニ抗原の吸入は睡眠時の布団からが多く、抗原に長く曝露していることが大きな原因だが、抗原曝露に対する防備が不十分である。スギ花粉なども屋外での活動が多く、マスクなどの抗原回避対策が不十分で、抗原曝露量は成人よりも多い。

ダニによる通年性アレルギー性鼻炎患児では、ペット抗原も問題化している。特にネコ抗原は抗原性が強く、容易に感作されやすく、症状もきたしやすい。最近ではげっ歯類の動物も注意したい。ハムスターも強い抗原性がある。自宅で飼育していなくても保育園や学校で飼育されていることがあり、長時間接しなくても飼育時に噛まれると唾液中に含まれる抗原で感作される。アトピー素因の強い小児ではペット飼育にも注意するように指導が必要である。

小児アレルギー性鼻炎の上気道疾患との合併

小児では上気道の換気障害をきたす疾患にかかりやすく、アレルギー性鼻炎とともに急性鼻副鼻腔炎が鼻閉の原因となる。口蓋扁桃とアデノイドも大きい例があり、鼻閉の原因となる。これらの疾患は成人と比べても小児にとくに多く、小児特有の上気道疾患とも言え、しかも数疾患を併存していることがある。

副鼻腔の構造は非常に複雑で、小児の副鼻腔は解剖学的にも未熟なため、副鼻腔の洞や蜂巢には十分な腔がない。副鼻腔の発育は、上顎洞が15歳頃に、篩骨洞は10歳頃に完成するとされる⁹⁾。特にアレルギー性鼻炎では鼻閉による換気障害や粘膜浮腫による自然孔の狭小化のために容易に感染性鼻副鼻腔炎をひきおこす。免疫学的形態を考えた場合慢性副鼻腔炎とアレルギー性鼻炎が合併する例は少ないと考えられるが、小児では急性鼻副鼻腔炎をおこしやすく、アレルギー性鼻炎例に急性

他覚所見	著明改善	◎		◎●●	◎◎◎● XXX
	改善	◎●		×	×
	軽度改善	◎◎●	◎◎◎◎● XXX	XXXXX	
	不変	×	×		自覚>他覚
		不変	軽度改善	改善	著明改善

図6. 急性鼻副鼻腔炎に対するアレルギー性鼻炎の影響
小児急性鼻副鼻腔炎の治療にアトピー素因(●)またはアレルギー性鼻炎(◎)の合併は影響しないが、アレルギー性鼻炎があると他覚所見が改善していても自覚所見に変化がない例がある。×はアトピー素因なし

鼻副鼻腔炎を繰り返し併発することも多い。

アレルギー性鼻炎に罹患しているか否かで、急性鼻副鼻腔炎の治療に影響はない。我々は、アトピー素因またはアレルギー性鼻炎の存在が急性鼻副鼻腔炎の治療を遷延させるか否かについて検討したが、自覚的にも客観的にも急性鼻副鼻腔炎治療に影響を与えなかった¹⁰⁾。しかし、その際に問題となったことは、アレルギー性鼻炎が併存した急性鼻副鼻腔炎では、急性鼻副鼻腔炎が治癒したにもかかわらず、アレルギー性鼻炎による鼻汁のために自覚症状が改善しない例があった(図6)。しかも、その一部では患児の保護者がアレルギー性鼻炎に罹患していたことに気づいていなかった。このような結果は、せつかく急性鼻副鼻腔炎をうまく治療できたにもかかわらず、治療の患者印象度に悪影響を及ぼす。

滲出性中耳炎は小児と高齢者に多いが、小児では鼻すすりが大きな誘因であり、鼻腔疾患の関与が大きい。小児アレルギー性鼻炎には高率に合併し、アレルギー性鼻炎患児の滲出性中耳炎の合併率は36%と対照群の7.9%より高く、滲出性中耳炎患児のアレルギー性鼻炎合併率も42%と対照群の18.9%より高いとされる¹¹⁾。保育園児に多い耐性肺炎球菌による反復性中耳炎と滲出性中耳炎は未就学児で急増しており、アレルギー性鼻炎自体は直接関与しないが、上気道疾患として併存し

ていることも多く、小児ではアレルギー性鼻炎のみを治療するのではなく、上気道の様々な疾患を理解し総合的に対応していく必要がある。

おわりに

アレルギー性鼻炎の疫学や発症形式は、以前には小児と成人では大きく異なると考えられていた。花粉症は成人の病気であり、小児は気管支喘息に付随しやすい病気と考えられていた。しかし、近年では小児と成人の病態の差が縮まっており、アレルギー性鼻炎の若年化がおこっていると考えられる。小児の治療薬はまだ十分でなく、成人よりも対応が難しくなってくるのが現状であろう。

参考文献

- 1) 奥田 稔：スギ花粉症の疫学—全国調査の問題点—。日本医事新報, 4093：17-24, 2002.
- 2) 湯田厚司：疫学。現代医療, 31：21-26, 1999.
- 3) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会：鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2005年版(改訂第5版)。ライフサイエンス, 2005.

Summary 鼻アレルギーガイドラインの最新版である。第5版ではスギ花粉症の治療につい

ても追記されている。

- 4) 馬場 実：小児気管支喘息とアレルギーマーチ。臨床科学, 26：1279-1285, 1990.
- 5) Bachert C, et al：Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. Allergy, 57：841-855, 1999.
Summary アレルギー性鼻炎は喘息の危険因子であり、アレルギー性鼻炎治療は喘息管理でも重要である。
- 6) Guerra, S et al：Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. J Allergy Clin Immunol, 109：419-425, 2002.
- 7) 鵜飼幸太郎ほか：小児潜在性鼻アレルギーの鼻腔病態—喘息患者を対象にして—。耳喉, 55：631-636, 1983.
- 8) 増田佐和子ほか：アレルギー外来受診幼児におけるスギ花粉感作状況と幼児スギ花粉症の臨床的検討。アレルギー, 49：1138-1145, 2000.
- 9) 湯田厚司：鼻の炎症。MB ENT, 45：32-38, 2005.
- 10) 湯田厚司ほか：アレルギー性鼻炎を合併した小児急性副鼻腔炎の治療。日鼻誌, 46(1)：6-10, 2007.
- 11) 黒野祐一：アレルギー性鼻炎と中耳炎。アレルギーの領域, 5：157-160, 1998.

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*

はじめに

「鼻アレルギー診療ガイドライン」にも示されているように¹⁾、スギ花粉症の治療においては、重症度に応じた抗ヒスタミン薬などの薬物療法に加えて、特異的免疫療法や抗原除去・回避が行われる。このうち特異的免疫療法は、薬物療法より有効性が高いとされることや、終了後も長期的に効果が持続すること、一部の症例では根治も期待できることが利点といえる。その反面、欠点としては注射の痛み、頻回な通院の必要性、副反応(まれにアナフィラキシーショック)が挙げられる。

免疫療法に伴う問題点の解決策としては、①注射以外の方法を用いる(経鼻、経口、舌下、経皮)、②投与回数を減らす、③在宅治療を行う、といった方法が考えられている。なかでも舌下免疫療法は、在宅治療が可能であることに加え、重篤な副反応が全世界で1件も認められていないことも強みである。

本邦ではこれまで、日本医科大学をはじめとする諸施設において、スギ花粉症に対する舌下免疫療法の有効性が検討されてきた。われわれの施設でも、2005年11月より実薬を用いた臨床試験、および多施設共同のプラセボ対照二重盲検比較試験(厚生労働省班研究)を並行して開始し、2006年11月には小児を対象とする臨床試験にも着手している。本稿では、このうち厚生労働省班研究を除く2試験の概要を紹介したい。

成人例における舌下免疫療法の検討

1. 対象と方法

成人例の検討では、中等症以上のスギ花粉症患者23

例を対象とした。男性12例、女性11例、平均年齢は38.5歳であった。

舌下免疫療法には標準化スギ花粉エキスをを用い、12月初旬より在宅で舌下吐き出し法により行った。すなわち、舌下に置いた1cm角のパンにスギ花粉抗原エキスを滴下し、舌下にて2分間保持した後に吐き出させた。最初の4週は連日投与として投与量を漸増し、最終的には濃度2,000 JAU/mLのエキス1 mL(=2,000 JAU)の投与とした。5週目は同量で週2回の投与を行い、6週目以降は週1回の投与を継続した。

花粉飛散期に症状が発現した場合は、第2世代抗ヒスタミン薬などを併用した。頓服のみならず連日投与も可とした上で、症状に応じて鼻噴霧用ステロイド薬などの追加投与を行った。

2. 結果

1年目は23例全例、2年目は19例が治療を終了した。2年目に脱落した4例の内訳は、2年目シーズン前に妊娠が判明した1例、および1年目シーズン後に自己理由で脱落した3例であった。2年間の舌下免疫療法により、抗原特異的な副反応は認められず、溶媒のグリセリンによる舌のしびれ感が2例で認められたのみであった。

自覚症状の検討では、花粉飛散状況に一致して症状の訴えが認められたものの、ガイドラインに基づくスコアが1.5点を超えることは少なく、一定の症状抑制効果が認められた。また、津市におけるスギ花粉飛散総数は、1年目(2006年)が2,643個/cm²、2年目(2007年)が約3,100個/cm²と、ともに中等度飛散であったが、本検討では両年の症状が同程度であり、2年目の方が確実に症状を抑制できるという従来の報告とは異なる結果であった(図1)。

一方、total symptom scoreは自覚症状と同様に推移

*A. Yuta: 三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科講師