

2008 32021A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

代替医療の実態と有効性の科学的評価
に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 岡本 美孝

平成21（2009）年3月

目 次

I. 総括研究報告		
代替医療の実態と有効性の科学的評価	岡本 美孝	----- 1
II. 分担研究報告		
1. アレルギー性鼻炎に対する代替医療の全国調査と乳酸菌を用いた早期介入臨床試験の有効性についての検討	岡本 美孝	----- 11
2. 一般集団および食物アレルギー患者での代替医療の利用に関する調査	河野 陽一	----- 14
3. 乳酸菌の樹状細胞に対する作用ならびに鼻スチーム療法の効果及び茶の抗アレルギー作用に関する基礎的研究	増山 敬祐	----- 17
4. アレルギー性疾患に対する代替医療の実態と有効性の科学的評価に関する研究	黒野 祐一	----- 20
5. 細菌製剤とヒノキ入用剤による代替医療の可能性に関する検討	藤枝 重治	----- 23
6. 乳酸菌の免疫調整作用の基礎検討から	堀口 茂俊	----- 27
7. 花粉症における乳酸菌の効果の基礎的研究	大久保 公裕	----- 30
8. アロマ療法ならびに鼻孔拡大テープの有効性の検討	花澤 豊行	----- 33
9. プロバイオテックスによる遺伝子発現変化の網羅的解析	岡野 光博	----- 35
10. アレルギー治療の作用機序の解析	中山 俊憲	----- 38
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		----- 43
IV. 研究成果の刊行物・別冊		

代替医療の実態と有効性の科学的評価

主任研究者: 岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授

研究要旨

増加するアレルギー疾患に対して様々な代替医療が用いられていることが昨年度の検討で明らかになったが、さらに検討対象を増やして、日本国内の代替医療の実態を明らかにする。同時に、科学的評価により広く代替医療が持つ有用性についても検討を行い、新たな治療戦略としての可能性を示すことを目的に検討を行った。

1. 統一したアンケート調査票を用いた実態調査 (24,667名 2008年末) から代替医療実態調査をまとめると
 - ①代替医療の受療理由: 副作用が少なく安全と思われるから、安価である、医療機関の受診が面倒である、が上位を占める。
 - ②疾患による違い: ヨーグルト、乳酸菌製剤は全ての疾患及び年齢層で多いが、アレルギー性鼻炎ではアロマ、アトピー性皮膚炎では温泉療法が増加する。
 - ③成人と小児の違い: 成人に多いが、小学生から増加がみられる。内容には大差がない。
 - ④地域差: 疾患自体が少ない地域では少ない。
 - ⑤病院による違い: 大学病院、アレルギー専門病院の受診者に多くみられる。
 - ⑥性差: 明らかではない。
 - ⑦患者の評価: 症状改善に対する患者の評価は、有とする割合は多くは30%以下であるが、アトピー性皮膚炎や小児アレルギー性鼻炎ではやや高い値であった。
 - ⑧副作用: 温泉療法以外は目立ったものはなかった。
 - ⑨費用: 約20%以上が10万円以上使用していた。アトピー性皮膚炎の患者で高く、アレルギー性鼻炎で低い傾向があった。
 - ⑩情報入手先: 家族、友人の割合が高い。
 - ⑪医師への相談: 多くの患者は医師に代替医療について話をしておらず、医師の多くも代替医療を否定はしていない。
 - ⑫医療機関未治療患者: 代替医療の受療が高い可能性がある。
2. 代替医療の科学的評価については、評価しやすいアレルギー性鼻炎患者を対象に行い、他のアレルギー疾患に展開することを目指した。
 - ①乳酸菌は *in vitro*、動物実験から樹状細胞の分化に及ぼす作用を介して、アレルギー反応の抑制に作用することが明らかとなり、花粉症患者を対象に早期介入(1次、2次、3次介入)のランダム化比較試験が行われ、ヒトでも免疫反応に影響を及ぼす作用を認めた。投与法の検討から舌下免疫療法に対するアジュバントとしての機能が期待され、大規模な2重盲検比較試験による有用性の検討が開始された。
 - ②アロマ療法が軽～中等度鼻閉患者を改善する作用が確認されたが、その機序として functional MRI の検討から嗅覚を介したのではなく、知覚神経の関与が考えられた。
 - ③鼻孔開大テープの鼻閉改善効果も認められたが、広範囲な鼻粘膜腫脹に対する作用は限界もみられた。
 - ④NKT細胞活性化作用を有する海綿抽出物をパルスした樹状細胞の上気道粘膜投与によるIgE産生抑制作用について *in vitro* での検討が進んだ。GMP製品を用いた臨床試験が計画された。
 - ⑤ヒノキ入浴剤、甜茶の有効性についての検討が進んでいる。

分担研究者	河野 陽一	千葉大学大学院医学研究院 小児病態学 教授
	増山 敬祐	山梨大学大学院医学工学総合研究部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授
	黒野 祐一	鹿児島大学大学院歯学総合研究科 先進治療科学専攻感覚器病学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授
	藤枝 重治	福井大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授
	堀口 茂俊	千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 講師
	大久保公裕	日本医科大学 耳鼻咽喉科 准教授
	花澤 豊行	千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 准教授
	岡野 光博	岡山大学大学院歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 准教授
	中山 俊憲	千葉大学大学院医学研究院 免疫発生学 教授

研究協力者

下条 直樹 千葉大学大学院医学研究院 小児病態学准教授
中野 泰至 千葉大学大学院医学研究院 小児病態学
後藤 謙 日本医科大学千葉北総病院 耳鼻咽喉科講師
松根 彰志 鹿児島大学大学院医学総合研究科 先進治療科学専攻感覚器病学
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 准教授
松崎 全成 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科・頭頸部外科准教授
松岡 伴和 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科・頭頸部外科助教
高橋 吾郎 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科・頭頸部外科助教
山田武千代 福井大学医学部付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講師
大澤 陽子 福井大学医学部付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学医員
程 誠太 福井大学医学部付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学医員
間島 雄一 三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科部門教授(前)
小澤 仁 小澤耳鼻咽喉科クリニック院長
茶菌 英明 千葉大学医学部付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科助教
久満美奈子 千葉大学医学部付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学医員
米倉 修二 千葉大学医学部付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学医員
古江 うらら 千葉大学医学部付属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科学医員
稲嶺 詢子 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科グローバルCOEフェロー

A.研究目的

現在、国民の30%以上がアレルギー疾患に罹患し、全ての年代で患者数が増加しているとされ、2009年版アレルギー診療ガイドラインでは、スギ花粉症患者の日本国民の罹患率はこの10年間で10%以上増加していると報告されている。増加するアレルギー疾患では様々な代替医療が用いられていると推定される。本研究では、日本の代替医療の実態解明から代替医療が持つ問題点を明らかにすると同時に、科学的評価から広く代替医療が持つ有用性についても検討を行い、新たな治療戦略としての可能性を示すことにある。行政の立場からもアレルギー疾患対策の目標としてセルフケアを重視し「自己管理可能な疾患」を目指すとされている(2005年厚生労働省アレルギー対策指針)が、保険診療以外の治療を今回の代替医療の対象として昨年度からの研究を継続させる。

本年度は昨年度に続いて、本研究班で作成したアンケート用紙を用いて代替医療の実態調査を詳細に行う。昨年度の1万人を対象とした検討では、一般医療機関を受診する患者の代替医療の受療率は10~30%であり、成人では、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎によって、内容や投じる費用に差が見られること、地域差も見られること、医療機関を受診していない患者では代替医療の受療率は高いことなどが示された。本年度はさらに学校検診や患者の会を対象に、あるいはインターネットでの調査も進め、また、アレルギー性鼻炎患者については全国的なレベルで調査を行い、我が国の代替医療の実態をより詳細に明らか

にする。

一方、代替医療の科学的評価を投与、評価が行いやすいアレルギー性鼻炎患者を対象に行う。乳酸菌の免疫調節反応について *in vitro*、動物実験を進め、並行して食品として用いられ安全性が確認されている株を用いて、スギ花粉症患者ボランティアを対象に、早期介入治療としての意義があるかどうかをランダム化試験により科学的に検証を進める。さらにスギ花粉症に対するスギ花粉エキスをを用いた舌下免疫療法において、基礎検討から高いDC-1誘導能を示し、マウスへの少量の口内投与でIgE抗体の抑制、抗原誘発症状の軽減が認められている乳酸菌のアジュバント効果について、多施設参加のランダム化比較試験により明らかにする。その他、アロマ療法、ヒノキ入浴剤、鼻孔拡張テープ、鼻スチーム療法、花粉飛散予報による花粉曝露の回避の意義についても検討を進め、また、吸入抗原に対するIgE産生部位とされる鼻粘膜や頸部リンパ節にTh1優位な環境を誘導可能なNKT細胞免疫系を利用した細胞免疫療法の花粉尘症治療への展開を進める。

B.研究方法

- (1) 研究班にて作成した代替医療調査用のアンケート用紙を用いて、全国の市中病院、診療所を中心に92医療機関を受診するアレルギー性鼻炎患者を対象に、代替医療の受療率、内容、効果、副作用、費用、代替医療情報の入手先、医師への申告と医師の反応などの調査を行った。
- (2) 学校検診時に喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎に対する代替医療のアンケート調査を保護者に対して行った。また、3歳児検診を受診した保護者、患者の会の会員とその保護者にも同様な調査を行った。
- (3) 2008年花粉飛散終了時に、インターネットを利用して、スギ花粉症患者に対して花粉飛散時に実際に行った代替医療の受療率、内容について調査した。
- (4) 乳酸菌の有する免疫調整作用について、スギ花粉症患者末梢血由来の樹状細胞を用いて *in vitro* で、さらに卵白アルブミン(OVA)を抗原として腹腔内一次感作とその後に経鼻二次感作を行うことで作成した実験的アレルギー性鼻炎モデルマウスを用いて、乳酸菌の株による違い、乳酸菌の投与量や経胃管、舌下粘膜といった投与方法、投与ルートによる違いを検討した。
- (5) 同意を得たスギ花粉症患者ボランティアの75名を対象に、乳酸菌粉末50mgを含むカプセルを2007年11月から2008年4月まで連日摂取することで、

2008年のスギ花粉飛散期の症状が改善するかどうかについて、プラセボを摂取した群を対照に比較試験を行った。

- (6) 同意を得たスギ花粉症患者ボランティアに対してIgE抗体を有し感作陽性ながら、これまでスギ花粉症の未発症者40名、ならびにスギ花粉に非感作、非発症者20名に、それぞれ2007年12月から乳酸菌カプセルの連日摂取を行い、プラセボ投与と比較して2008年のスギ花粉飛散時の新規スギ花粉症発症、あるいはスギ花粉に対するIgE抗体価の上昇を抑制出来るかどうかについてランダム化試験を行った。
- (7) アロマ療法の効果について、同意を得た通年性アレルギー性鼻炎患者ボランティアを対象にペパーミントオイル蒸気の吸入が鼻閉に及ぼす影響を検討した。
- (8) 鼻孔拡張テープの鼻閉に対する改善効果の同意を得たアレルギー性鼻炎患者、非アレルギー性鼻炎患者を対象に検討した。
- (9) ヒノキ入浴剤のヒノキ花粉症に対する効果の同意を得た患者を対象に調査を行った。
- (10) 詳細な花粉飛散予報の有効性を検討するため、参加同意が得られたスギ花粉症患者ボランティアに2008年2月～4月まで毎日7時に居住地域の向こう24時間にわたる、1時間毎の花 pollen 飛散予報を提供し、その有用性について2008年5月にアンケート調査を行った。
- (11) 海綿の糖脂質(ガラクトシルセラミド)刺激自己抗原提示細胞の鼻粘膜下投与を用いた細胞免疫治療の、点鼻抗原誘発による実験的アレルギー性鼻炎モデルマウスのIgE産生、ならびに鼻症状に及ぼす影響を検討した。
- (12) アレルギー発症の根底にあるアレルギー特異的メモリーTh2細胞への代替医療の効果検討を目的に、ポリコーン分子およびCD69分子の影響を解析した。

C. 研究結果

- (1) 全国92施設における成人アレルギー性鼻炎患者6,679名の代替医療の調査の解析から受療率は全体で19.0%、鹿児島、秋田では少なかった。代替医療の内容は多彩であったが、甜茶、ヨーグルト、花粉飴、シソ、ミントガム、鼻スチーム療法の頻度が高かった。副作用は腹痛、嘔吐など9例と少なかった。34.6%が1年以上代替医療を行っていたが、効果が高かったとした割合は8%で少しありを含めても35.6%であった。費用は1万円以上が33.8%、代替医療を行った理由として副作用がなく

安全、医師にかかるのが面倒、安価といった理由が2/3を占めていた。代替医療の情報源として、テレビ・新聞が34%、家族・友人31.1%、健康関連雑誌が19%と高かった。医師に相談した割合は15%程度であったが、相談した8割近い医師からは反応がなかったとのことであった。通年性アレルギー性鼻炎と花粉症を比較すると、通年性アレルギー性鼻炎では、漢方、鼻スチーム療法、アロマ療法の頻度が高くみられた。花粉症の代替医療への患者評価は通年性と比較して半分程度と低かった。

- (2) 全国の小児アレルギー性鼻炎患者2,903名の代替医療に占める受療率は6.7%で北海道、鹿児島で低値であった。内容としてヨーグルト、甜茶、漢方、鼻スチーム療法、シソ、アロマ療法が高い割合でみられたが、地域差は少なかった。副作用は3例に見られたが軽症であった。受療期間、費用、効果評価について成人患者と大きな差はみられなかった。代替医療を受療した理由としては副作用がなく安全が38%を占めていた。医師に相談した割合は14.5%と成人と同様であったが、代替医療の継続を37.5%で医師から勧められていた。
- (3) 3歳児検診受診者2,171名、一般小中学校検診3,408名の調査から、3歳時の代替医療受療率は1.4%と低く、ヨーグルト、漢方などが多かったがその他の項目として分類される多彩なものが多かった。小中学生では10.6%程度で、気管支喘息でヨーグルト、乳酸菌、アレルギー性鼻炎ではヨーグルト、甜茶、鼻スチーム療法、アトピー性皮膚炎では温泉療法、漢方薬といった代替医療が多かった。副作用は温泉療法で数例みられた。代替医療の受療理由として副作用がないことが最も多かった。
- (4) 食物アレルギー小中学生107名、アレルギーの患者会に所属する107名の児童の保護者の調査では代替医療の受療率はそれぞれ29%、49%と高く、ヨーグルト、乳酸菌、漢方の割合が上位で、また、ホメオパシーも比較的みられた。代替医療の使用理由として通常の標準治療への不満が強く、使用した代替医療への支払い費用も一般の小児患児より高額であった。
- (5) スギ花粉症患者に対するインターネット調査では、1,202名からの回答中68%に2008年の飛散シーズンに実際に代替医療を受療したこと、多くはヨーグルト、乳酸菌食品、甜茶が占め、効果については比較的満足したとの回答が17～49%にみられた。
- (6) ヒト未熟樹状細胞の分化に及ぼす影響は乳酸菌の株

により大きな差がみられ、IL-12 誘導が高いもの、IL-10、TGF- β 産生が高いもの、などがあり、樹状細胞へ取り込まれる乳酸菌の量も株により差が見られた。

- (7) アレルギー性鼻炎モデルマウスを用いて経胃管投与による IgE 産生への影響、誘発鼻症状への影響を検討したが、乳酸菌の株でその効果には違いがあった。経胃管投与に比較して、乳酸菌量として 1/10 以下の舌下投与は少量でも強力な IgE 産生抑制、抗原誘発鼻症状抑制作用がみられた。
- (8) アレルギー性鼻炎モデルマウスを用いた検討で IL-12 産生誘導が強く、IgE 産生抑制、鼻症状抑制作用が強くみられた乳酸菌株のスギ花粉症患者ボランティアへの早期介入試験では、プラセボ投与群に比較して花粉飛散シーズン後半に症状改善効果がみられた。また、乳酸菌摂取群では飛散ピーク時にプラセボ投与群でみられる Th1/Th2 比の低下が有意にみられた。
- (9) スギ花粉感作陽性・未発症者、スギ花粉非感作・未発症者の乳酸菌摂取の 2008 年スギ花粉飛散による発症、IgE 抗体価の変動に及ぼす影響はプラセボ摂取群に比較して差は認められなかった。
- (10) スギ花粉症患者ボランティアを対象にスギ花粉エキスをを用いた連日舌下免疫療法と乳酸菌口内投与によるアジュバント効果について倫理委員会の許可を得て千葉大、福井大、岡山大、鹿児島大が参加してプラセボ対照に、同意を得た患者 303 名を 4 群に分けてランダム化試験が開始された。
- (11) ペパーミントオイルの吸入は軽～中等度の鼻閉を訴えるアレルギー性鼻炎患者の鼻腔抵抗を一過性に改善させた。functional MRI (f-MRI)を用いた検討からこの作用には嗅覚のみではなく知覚神経の関与が示された。
- (12) 鼻孔拡張テープは非アレルギー性鼻炎患者では鼻腔抵抗の改善がみられたが、アレルギー性鼻炎患者では明らかではなかった。
- (13) ヒノキ入浴剤は皮膚炎の発症がみられ、また、ヒノキ花粉症に対する効果も不明であった。
- (14) 花粉飛散予報メールによる詳細な花粉情報の提供は、特に花粉飛散が多いときには有用であること、一方で情報の精度に更なる改善の必要が見られた。
- (15) アレルギー性鼻炎モデルマウスに対する NKT 細胞刺激剤パルス樹状細胞の上気道粘膜下投与は IgE 抗体産生の抑制、鼻症状改善効果が期待された。
- (16) ポリコームや CD69 分子を介した Th2 細胞の機能修飾が明らかとなり、乳酸菌あるいは甜茶の免疫

調整作用との関連も示唆された。

D. 考察

2 万人を超えるこれまでの検討で、代替医療はアレルギー性疾患成人患者の 20~40%、小児患者の 10~20% で受療経験がみられ、内容は多彩で疾患や年齢により違いがみられる。成人、小児ともアレルギー性鼻炎では甜茶、ヨーグルト、乳酸菌、喘息ではヨーグルト、乳酸菌、漢方、アトピー性皮膚炎では温泉入浴法が多くなる。地域差は大きくないが、アレルギー性鼻炎では花粉症患者が少ない鹿児島や秋田で代替医療の受療も少なかった。患者の会などに参加している方やインターネットによる調査に返事をされる方では代替医療の受療率も高く、高い意識を反映していると同時に、代替医療の受療理由の調査では医師による標準治療に対する不満が高い割合でみられた。他方、一般検診の結果からは医療機関を受診している患者よりも受療率は高くみられ、医療機関で治療を受けていない患者では代替医療の受療率も高いものと判断された。代替医療の効果の評価も一般医療機関で治療を受けている患者よりも高かった。副作用発現は少なく、腹痛、じんま疹などが散見される程度であったが、入浴温泉療法では湿疹の悪化が数%にみられ、皮膚症状は副作用としてわかりやすいためと考えられる。代替医療の費用は 1 万円以上が 30~40%、10 万円以上も 10% を超えており安価とは言えない。

一方、食品として安全性が高い乳酸菌には様々な免疫調整作用が *in vitro* 及び動物実験で認められた。評価を行いやすいスギ花粉症患者を対象に早期介入療法としての検討をプラセボ対照にランダム化試験で行った。花粉飛散前からの投与はプラセボ群と比較して軽度の症状改善を認めたが、その改善程度は標準治療にははるかに及ばない結果であった。また、感作陽性・未発症者、あるいは非感作・未発症者への乳酸菌摂取のランダム化試験も発症、抗体価上昇を抑制する結果を示唆するものではなかった。検討症例数、投与量の評価の必要性などがあり効果を完全に否定するものには無いが、今後の規模を拡大した試験への移行を支持出来る結果では無かった。ただ、ヒトでも投与が十分に可能な少量の乳酸菌の Maus への舌下投与が IgE 産生、抗原誘発鼻症状を有意に抑制し、頸部リンパ節での IL-13 の抑制、標識樹状細胞の頸部リンパ節への移動、標識乳酸菌の取り込みも確認され、花粉症患者で効果が注目されている花粉エキスの舌下免疫療法の安全で有用なアジュバントとして期待される。多施設共同でのランダム化試験を中央登録で 303 名の患者が参加して来年度 4 月末までの期間で開始した。

ペパーミント原油オイルの吸入は中等症以下のアレルギー性鼻炎患者の鼻腔抵抗を一過性に改善したが、この作

用には嗅覚ではなく知覚を介した反応の関与が f-MRI の検討から考えられた。鼻孔拡張テープは比較試験の結果、アレルギー性鼻炎の鼻粘膜腫脹による鼻閉を改善することは明らかではなかった。その他新規治療法として自己由来抗原提示細胞を利用してスギ花粉飛散前投与により症状改善と同時に花粉曝露による IgE 産生亢進を抑制するものとして期待でき、GMP 施設基準で準備可能となったため今後臨床での検討を進めたい。

E. 結論

アレルギー疾患で用いられる代替医療は多彩なものがあり、疾患の種類や地域によっても違いがある。しかし、その効果は一般的には低く、多くがプラセボ効果と考えられる。また、代替医療の受療の理由として、安全で安価という回答が多かったが、10万円を超える負担者も10%以上おり、必ずしも安価と言えない。代替医療に対する科学的評価の重要性と患者、国民への情報開示が必要で準備を進める。また、代替医療の持つ比較的高いプラセボ効果の理由、機序についても今後検討が必要である。

F. 健康危険情報

代替医療の効果には様々な疑問があるが、結論を出すには研究の継続が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Horiguchi S, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Yamamoto H, Kunii N, Sakurai D, Fujimura T, Nakazawa K, Yasueda H. A randomized controlled trial of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *International Archives of Allergy and Immunology* 146:76-84,2008.
- Horiguchi S, Tanaka Y, Uchida T, Chazono H, Okawa T, Okamoto Y. Seasonal changes in antigen-specific T-helper clone sizes in patients with Japanese cedar pollinosis: a 2-year study. *Clinical and Experimental Allergy* 38:405-412.
- Okubo K, Go-oh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, Morikawa H, Masuyama K, Okamoto Y, Kobayashi M. A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allerg Int* 57:265-275, 2008.
- Ito T, Hasegawa A, Hosokawa H, Yamashita M, Motohashi S, Naka T, Okamoto Y, Fujita Y, Ishii Y, Taniguchi M, Yano I, Nakayama T. Human Th1 differentiation induced by lipoarabinomannan / lipomannan from *Mycobacterium bovis* BCG. *International Immunology* 20:894-860,2008.

- Inoue H, Mashimo Y, Funamizu M, Shimojo N, Hasegawa K, Hirota T, Doi S, Kameda M, Miyatake A, Kohno Y, Okamoto Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y. Association study of the C3 gene with adult and childhood asthma. *Journal of Human Genetics*,53:728-738,2008.
- Sasaki K, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T, Horiguchi S, Chazono H, Hisamitsu M, Sakurai D, Hanazawa T, Okubo K. Cedar and cypress pollinosis and allergic rhinitis: Quality of life effects of early intervention with Leukotriene receptor antagonists. *International Archives of Allergy and Immunology. in press*
- Yonekura S, Okamoto Y, Okubo K, Okawa T, Minoru G, Suzuki H, Kakuma T, Horiguchi S, Hanazawa T, Konno A, Okuda M. Beneficial effects of leukotriene receptor antagonists in prevention of cedar pollinosis in a community setting. *Journal Investigative Allergy and Clinical Immunology. in press*
- Yonekura S, Okamoto Y, Okawa T, Hisamitsu M, Chazono H, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T. Effects of daily intake of *Lactobacillus paracasei* strain KW3001 on Japanese cedar pollinosis. *Allergy and Asthma Proceedings. in press*
- 米倉修二、岡本美孝. スギ花粉症における LT 拮抗薬. アレルギーの臨床 29:118-128, 2009.
- 久満美奈子、茶藨英明、岡本美孝. ホルムアルデヒド暴露の影響の functional MRI を用いた検討. アレルギーの臨床 28:482-485, 2008
- 岡本 美孝. 小児アレルギー性鼻炎の現状とその対応. アレルギー 37:4-7, 2008
- 堀口茂俊、岡本美孝、米倉修二、大川徹、國井直樹、山本陸三郎、櫻井大樹、花澤豊行. スギ花粉エキスをを用いた免疫治療へのヒノキ花粉感作の影響. アレルギー 57(5):558-561, 2008.
- 岡本美孝. アレルゲン免疫療法の新規アプローチ:舌下免疫療法と Th1 アジュバントワクチン. アレルギー 57: 685-691, 2008.
- 松崎全成、岡本美孝. モモ栽培農家にみられるモモ花粉症. *Topics in Atopy* 7(1):31-34,2008
- 岡本美孝. 小児の花粉症. *日本医師会雑誌* 136(10): 1955-1959, 2008
- 米倉修二、岡本美孝. ステロイドの使い方のコツ 耳鼻科領域の外剤の使い方. *臨床研修プラクティス* 5(2): 52-56, 2008.
- 鈴木洋一、真下陽一、井上寛規、船水真紀子、羽田明、下条直樹、河野陽一、岡本美孝. 小学生のヨーグルト・乳酸菌飲料摂取とアレルギー感作・アレルギー疾患との

- 関係. アレルギー 57:37-45, 2008.
- 岡本美孝. 花粉症の治療実態と睡眠への影響—インターネット調査—. *Progress in Medicine* 28:2524-2533, 2008.
 - 岡本美孝. 自動花粉測定器を用いたリアルタイム花粉測定とその問題点. *アレルギー科* 49(4):408-414, 2008.
 - 岡本美孝. One airway, one disease: 上気道と下気道のアレルギー疾患の関連. *Medical Science Digest* 34: 179-181, 2008.
 - 岡本美孝. アレルギー疾患に対する代替医療の実態と有効性の評価. Q&A でわかるアレルギー疾患 4: 324-326, 2008.
 - 岡本美孝. スギ花粉症の現状と治療最前線. *Medical Science Digest* 35:9-10, 2008.
 - 松根彰志. 耳疾患とアレルギー. 特集/耳鼻咽喉科領域とアレルギー. *アレルギーの臨床* 28:370-373, 2008.
 - 宮之原郁代, 松根彰志, 黒野祐一. 特集II/花粉症をめぐる現状と将来 使用実態調査からみた花粉症に対する第2世代抗ヒスタミン薬の選択基準. *臨床免疫・アレルギー科* 49:420-425, 2008.
 - Matsune S, Ohori J, Sun D, Yoshifuku K, Fukuiwa T, Kurono Y. Vascular endothelial growth factor produced in nasal glands of perennial allergic rhinitis. *Am J Rhinology* 22: 365-370, 2008.
 - 宮之原郁代, 松根彰志, 大堀純一郎, 黒野祐一. スギ花粉症に対するプラナールカスト初期療法の有用性 耳鼻と臨床 55: 31-38, 2009.
 - 松根彰志, 大堀純一郎, 吉福孝介, 黒野祐一. 好酸球性副鼻腔炎の病態と診断に関する問題点. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科*, 81: 11-17, 2009.
 - Sekigawa T, Tajima A, Hasegawa T, Hasegawa Y, Inoue H, Sano Y, Matsune S, Kurono Y, Inoue I. Gene-expression profiles in human nasal polyp tissues and identification of genetic susceptibility in aspirin intolerant asthma. *Clin Exp Allergy (in press)*
 - 高橋吾郎, 松岡伴和, 松崎全成, 増山敬祐, 他: スギ花粉症患者に対するプロピオン酸フルチカゾン点鼻液とオロパタジン塩酸塩錠による初期療法に関する比較検討: パイロットスタディ. *耳鼻咽喉科免疫アレルギー* 26(4): 277-283, 2008.
 - Matsushita C, Masuyama K, Fukui H, et al.: Identification of epigallocatechin-3-O-gallate as an active constituent in tea extract that suppresses transcriptional up-regulations of the histamine H1 receptor and interleukin-4 genes. *J Trad Med* 25(5/6): 133-142, 2008.
 - Miyata M, Masuyama K, Nakano A, et al. Mast cell regulation of epithelial TSLP expression plays an important role in the development of allergic rhinitis. *Eur J Immunol* 38(6): 1487-1492, 2008.
 - 増山敬祐: アレルギー疾患の代替医療 アレルギー性鼻炎の民間療法とは? アレルギー性鼻炎にどのような民間療法がありますか? Q&A でわかるアレルギー疾患 4(4): 354-356, 2008.
 - 増山敬祐, 他: 気管支喘息に対応する鼻・副鼻腔疾患. *臨床免疫・アレルギー科* 50(6): 680-684, 2008.
 - Okubo K, Nagakura T: Anti-IgE antibody therapy for Japanese cedar pollinosis. *Allergy International* 57: 205-209, 2008
 - Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Suematsu K, Tsubaki S, Nagakura H, Kitajima S, Gotoh M, Okubo K: Pilot study of Japanese cedar pollen exposure using a nobel artificial exposure chamber (OHIO chamber). *Clin Exp Allergy Rev* 8: 30-36, 2008
 - 大久保公裕: 医科からみた上顎洞. *日歯先技研会誌* 14: 139-141, 2008
 - Okubo K, Baba K: Therapeutic effect of montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor 1 antagonist, on Japanese patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy International* 57: 247-255, 2008
 - Okubo K, Nakashima M, Miyake N, Komatsubara M, Okuda M: Dose-ranging study of fluticasone furoate nasal spray for Japanese patients with perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 24: 3393-3403, 2008.
 - Okano M, Otsuki N, Azuma M, Fujiwara T, Kariya S, Sugata Y, Higaki T, Kino K, Tanimoto Y, Okubo K, Nishizaki K: Allergen-specific immunotherapy alters the expression of BTLA, a co-inhibitory molecule, in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 38: 1891-1900, 2008.
 - 大久保公裕, 馬場廣太郎: システイニルロイコトリエン受容体1拮抗薬モンテルカストナトリウムの通年性アレルギー性鼻炎に対する長期投与試験. *臨床医薬*
 - Okubo K, Nakashima M, Miyake N, Komatsubara M, Okuda M: Comparison of fluticasone furoate and fluticasone propionate for the treatment of Japanese cedar pollinosis. *Allergy Asthma Proc* 2009; 29: 1-11.
 - Sashihara T, Ikegami S, Sueki N, Yamaji T, Kino K, Takemoto N, Gotoh M, Okubo K: Oral administration of heat-killed *Lactobacillus gasseri* OLL2809 reduces cedar pollen antigen-induced peritoneal eosinophilia in mice. *Allergol Int* 2008; 57: 397-403.
 - Yamashita, M., and Nakayama, T.: Progress in allergy signal research on mast cells: Regulation of allergic airway

- inflammation through toll-like receptor 4-mediated modification of mast cell function. *J. Pharmacol. Sci.* 106:332-335 (2008).
- Yamashita, M., Kuwahara, M., Suzuki, A., Hirahara, K., Shinnakasu, R., Hosokawa, H., Hasegawa, A., Motohashi, S., Iwama, A., and Nakayama, T.: Bmi1 regulates memory CD4 T cell survival via repression of the *Noxa* gene. *J. Exp. Med.* 205:1109-1120 (2008).
 - Hoshino, A., Nagao, T., Nagi, M. N., Ohno, N., Yasuhara, M., Yamamoto, K., Nakayama, T., and Suzuki, K.: MPO-ANCA induces IL-17 production by activated neutrophils *in vitro* via classical complement pathway-dependent manner. *J. Autoimmun.* 31:79-89 (2008).
 - Ito, H., Ando, K., Ishikawa, T., Nakayama, T., Taniguchi, M., Saito, K., Imawari, M., Moriwaki, H., Yokochi, T., Kakumu, S., and Seishima, M.: Role of $V\alpha 14^+$ NKT cells in the development of hepatitis B virus specific CTL: Activation of $V\alpha 14^+$ NKT cells promotes the breakage of CTL tolerance. *Int. Immunol.* 20:869-879 (2008)
 - Nakayama, T., and Yamashita, M.: Initiation and maintenance of Th2 cell identity. Truncated title: Regulation of Th2 responses. *Curr. Opin. Immunol.* 20:265-271 (2008).
 - Suto, A., Kashiwakuma, D., Kagami, S., Hirose, K., Watanabe, N., Yokote, K., Saito, Y., Nakayama, T., Grusby, J. M., Iwamoto, I., and Nakajima, H.: Development and characterization of IL-21-producing CD4⁺ T cells. *J. Exp. Med.* 205:1369-1379 (2008).
 - Hirahara, K., Yamashita, M., Iwamura, C., Shinoda, K., Hasegawa, A., Yoshizawa, H., Koseki, H., Gejyo, F., and Nakayama, T.: Repressor of GATA regulates Th2-driven allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 122:512-520.e11 (2008).
 - Hossain, M. B., Hosokawa, H., Hasegawa, A., Watarai, H., Taniguchi, M., Yamashita, M., and Nakayama, T.: Lymphoid enhancer factor interacts with GATA-3 and controls its function in T helper type 2 cells. *Immunology* 125:377-386 (2008).
 - Kawamura, T., Murakami, K., Bujo, H., Unoki, H., Jiang, M., Nakayama, T., and Saito, Y.: Matrix metalloproteinase-3 enhances the free fatty acids-induced VEGF expression in adipocytes through toll-like receptor 2. *Exp. Biol. Med.* 233:1213-1221 (2008).
 - Shinnakasu, R., Yamashita, M., Kuwahara, M., Hosokawa, H., Hasegawa, A., Motohashi, S., and Nakayama, T.: Gfi1-mediated stabilization of GATA3 protein is required for Th2 cell differentiation. *J. Biol. Chem.* 283:28216-28225 (2008).
 - Terashima, A., Watarai, H., Inoue, S., Sekine, E., Nakagawa, R., Hase, K., Iwamura, C., Nakajima, H., Nakayama, T., and Taniguchi, M.: A novel subset of mouse NKT cells bearing the IL-17 receptor B responds to IL-25 and contributes to airway hyperreactivity. *J. Exp. Med.* 205:2727-2733 (2008).
 - Motohashi, S., Nagato, K., Kumii, N., Yamamoto, H., Yamasaki, K., Okita, K., Hanaoka, H., Shimizu, N., Suzuki, M., Yoshino, I., Taniguchi, M., Fujisawa, T., and Nakayama, T.: A phase-II study of α -Galactosylceramide (KRN7000)-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced and recurrent non-small cell lung cancer. *J. Immunol.* 182:2492-2501 (2009).
 - Nakayama, T., and Yamashita, M.: Critical role of the Polycomb and Trithorax complexes in the maintenance of CD4 T cell memory. *Semin. Immunol.* in press.
 - Enomoto H, Hirata K, Otsuka K, Kawai T, Takahashi T, Hirota T, Suzuki Y, Tamari M, Otsuka F, Fujieda S, Arinami T, Noguchi E. Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population: a family and case-control study. *J Hum Genet.* 2008;53(7):615-621.
 - Sakashita M, Yoshimoto T, Hirota T, Harada M, Okubo K, Osawa Y, Fujieda S, Nakamura Y, Yasuda K, Nakanishi K and Tamari M. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clin Exp Allergy*, 2008;38:1875-1881.
 - Hirota T, Harada M, Sakashita M, Doi S, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Ebisawa M, Yoshihara S, Noguchi E, Saito H, Nakamura Y, Tamari M. Genetic polymorphism regulating ORM1-like 3 (*Saccharomyces cerevisiae*) expression is associated with childhood atopic asthma in a Japanese population. *J Allergy Clin Immuno.* 2008;121(3):769-70.
 - 藤枝重治 花粉症の診断 日医雑誌 136(10);1971-1974, 2008.
 - 山田武千代, 窪誠太, 高橋昇, 藤枝重治 鼻由来線維芽細胞に対する CpG DNA の作用 耳鼻咽喉科免疫アレルギー 26;140-141, 2008.
 - 山田 武千代 上皮からの BLYS 産生とアレルギー 臨床免疫・アレルギー科 49(4);447-451, 2008.
- ## 2. 学会発表
- 米倉修二, 堀口茂俊, 花澤豊行, 岡本美孝, 石川和夫, 大久保公裕, 増山敬祐, 間島雄一, 岡野光博, 黒野祐一. 小児アレルギー性鼻炎に対する代替医療の総説-全国アンケート調査から-. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2008 年 11 月.
 - 春名威範, 岡野光博ら: アレルギー性鼻炎に対する代替医療の実態に関する調査. 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2008.
 - 檜垣貴哉, 岡野光博ら: プロバイオティクスの末梢血単核細胞に対する作用の網羅的解析と免疫制御機構の機能解析. 第 47 回日本鼻科学会. 2008. 9.
 - 岡野光博: スギ花粉症に対する免疫療法の現状と限界、そして未来. 第 58 回日本アレルギー学会秋季学

- 術大会(イブニングシンポジウム3), 2008, 11.
- 中野泰至, 下条直樹, 岡本美孝, 河野陽一: 食物アレルギー児における代替医療の利用に関する調査 第9回食物アレルギー研究会 2009年2月14日 東京
 - 高橋吾郎, 松崎全成, 増山敬祐, 他: スギ花粉症患者におけるARIA分類に関する質問調査 第26回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2008.
 - 松岡伴和, 増山敬祐: 乳酸菌 KW3110 株のスギ花粉症患者由来樹状細胞に対する作用. 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2008.
 - Moriyama M, Masuyama K, et al.: The identification of the posterior-superior nasal nerve localization with NBI. 22ND ERS & 27TH ISIAN, 2008.
 - 高橋吾郎, 松崎全成, 増山敬祐: スギ花粉症初期療法におけるプロピオン酸フルチカゾンと塩酸フェキソフェナジンに関するランダム化比較試験. 第58回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2008.
 - Nakayama, T.: Initiation and maintenance of Th2 cell identity: Regulation by Polycomb and Trithorax group molecules. National Jewish Medical and Research Center, University of Colorado at Denver and Health Sciences Center, 2/22/2008, Denver, USA
 - Nakayama, T.: Initiation and maintenance of Th2 cell identity: Regulation by Polycomb and Trithorax group molecules. Karp Family Research Laboratories, One Blackfan Circle, 10th Floor Conference Room, 3/3/2008, Boston, USA
 - Nakayama, T.: Initiation and maintenance of Th2 cell identity: Regulation by Polycomb and Trithorax group molecules. Allergy Symposium Program
 - La Jolla Institute for Allergy and Immunology (LIAI), 4/4/2008, USA
 - Nakayama, T.: Bmi1 regulates memory Th2 cell survival via repression of the Noxa gene. Experimental Biology 2008, San Diego Convention Center, 4/5-9/2008, San Diego, USA
 - 中山俊憲 NKT細胞免疫系を利用した癌の免疫細胞治療 特別講演 第4回北海道癌免疫制御研究会 2008年6月7日, 札幌
 - Nakayama, T.: Regulation of memory Th2 cell survival and function by the Polycomb group and Trithorax group gene products. Immunochimistry & Immunobiology, Magdalen College, 8/17-22/2008, Oxford, UK
 - 中山俊憲 免疫システム, その統御による免疫治療の開発研究 招待講演 第84回千葉医学会学術大会 2008年9月5日, 千葉
 - 中山俊憲 メモリーTh1/Th2細胞の形成と維持機構 第44回日本移植学会総会 2008年9月19-21日, 大阪
 - Nakayama, T.: Initiation and maintenance of Th2 cell identity: Regulation by Polycomb and Trithorax group molecules. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 2008年12月1-3日, 京都
 - Iwamura, C., Onodera, A., and Nakayama, T.: *Schnurri-2* regulates Th2-dependent airway inflammation and airway hyperresponsiveness. Keystone Symposia 2008, February 24-29, Colorado, USA
 - Nakayama, T., Kunii, N., Onodera, A., Motohashi, S., Taniguchi, M., and Okamoto, Y.: Combination therapy of *In vitro* expanded natural killer T cells and a-galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells in patients with recurrent head and neck carcinoma. Keystone Symposia 2008, February 24-29, Colorado, USA
 - 楠怜奈, 長尾朋和, 富澤一夫, 雑賀寛, 城兼輔, 中山俊憲, 鈴木和男 SCG/Kj mice に対する15-deoxyspergualin治療によるCD3⁺B220⁺CD69⁺細胞の減少 第14回MPO研究会 2008年10月24-25日, 東京
 - Terashima, A., Inoue, S., Nakagawa, R., Sekine, E., Iwamura, C., Nakayama, T., Taniguchi, M., and Watarai, H.: 喘息発症に関与するIL-17RB陽性NKT細胞のサブセット/A novel subset of mouse iNKT cell bearing IL-17 receptor B responsible for the development of asthma. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 2008年12月1-3日, 京都
 - Iwamura, C., Shinoda, K., Tofukuji, S., Yamashita, M., and Nakayama, T.: Crucial role for CD69 in the pathogenesis of Th2-derived allergic airway inflammation. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 2008年12月1-3日, 京都
 - 稲嶺絢子, 岩佐拓幸, 大川翼, 黒崎元良, 堀口茂俊, 中山俊憲, 岡本美孝 乳酸菌を用いたアレルギー性鼻炎抑制効果の検討/Effect of Lactic acid Bacteria on the development of Allergic rhinitis during the Japanese cedar pollen season. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 2008年12月1-3日, 京都
 - Shinnakasu, R., Yamashita, M., Kuwahara, M., Kitajima, M., and Nakayama, T.: Gfi1はGATA3蛋白質の安定化を介してTh2細胞分化を制御する/Gfi1-mediated stabilization of GATA3 protein is required for Th2 cell differentiation. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 2008年12月1-3日, 京都
 - 細川裕之, Hossain, M. B., 堀内周, 佐々木哲也, 花澤麻美, 山下政克, 中山俊憲 Lymphoid enhancer factor 1 (LEF1)はGATA3に会合しその機能を調節する/Lymphoid enhancer factor interacts with GATA3 and controls its function in T helper type 2 cells. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 2008年12月1-3日, 京都
 - Suzuki, A., Iwamura, C., Endo, Y., Yamashita, M., and Nakayama, T.: *Polycomb* group protein Ring1B regulates

Th2-dependent airway inflammation through the control of Th2 cell differentiation and apoptosis. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 2008年12月1-3日、京都

- Ito, T., Hirasaki, Y., Hasegawa, A., Hosokawa, H., Motohashi, S., Yamashita, M., Ishii, Y., Taniguchi, M., Yano, I., and Nakayama, T.: BCG Tokyo-172 から分離精製した LAM/LM 分子による Human Th1 分化誘導機構 / Human Th1 differentiation induced by lipoarabinomannan/lipomannan from Mycobacterium bovis BCG Tokyo-172. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 2008年12月1-3日、京都
- Yamashita, M., Kuwahara, M., Onodera, A., Hosokawa, H., and Nakayama, T.: Bmi1 は Noxa 遺伝子の発現抑制を介してメモリーTh細胞の生存を制御する / Bmi1 regulates memory CD4 T cell survival via repression of the Noxa gene. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 2008年12月1-3日、京都
- Hasegawa, A., Shirai, M., and Nakayama, T.: Crucial role for CD69 in the pathogenesis of colitis induced by dextran sulphate sodium. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 2008年12月1-3日、京都
- Kusunoki, R., Nagao, T., Nakayama, T., and Suzuki, K.: Reduction of CD3+B220+CD69+ cell population by treatment with 15-deoxyspergualin in SCG/Kj mice. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 2008年12月1-3日、京都
- Nagao, T., Aratani, Y., Nakayama, T., and Suzuki, K.: Secretion of neutrophil chemotactic factors from glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody. 第38回日本免疫学会総会・学術集会 2008年12月1-3日、京都
- 山下政克、新中須亮、桑原誠、中山俊憲 Gfi1 は GATA3 蛋白質の安定化を介して Th2 細胞分化を制御する 第31回日本分子生物学会年会 第81回日本生化学会大会 合同大会 2008年12月9-12日、神戸
- Shigeharu Fujieda and Hideyuki Yamamoto. Platelet Derived Endothelial Cell Growth Factor/Thymidine Phosphorylase Enhanced Human IgE Production. AAAAI 2008 annual meeting. 2008.3. Philadelphia
- 山田武千代、窪誠太、高橋昇、藤枝重治 鼻粘膜由来線維芽細胞に対する CpG DNA の作用 第26回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2008.2. 大阪
- 山田 武千代: B細胞と気道病態-B細胞の機能について -:第8回鎌倉カンファレンス, 2008, 4. 横浜
- 山田武千代、窪誠太、藤枝重治 B細胞とアレルギー - B細胞からみた免疫寛容と花粉症治療へのアプローチ- 第44回鼻科学会基礎問題研究会 2008, 9. 名古屋
- 山田 武千代、窪 誠太、藤枝 重治 B細胞抗原受容体と IL-4誘導クラススイッチについて 第58回日本アレルギー学会 2008,11. 東京

- 窪 誠太、山田 武千代、大澤 陽子、高橋 昇、藤枝 重治 CpG によるヒト B 細胞 ICOS-L 発現抑制第 26 回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2008.2. 大阪
- 窪 誠太、山田 武千代、大澤 陽子、藤枝 重治 CpG による B 細胞 PD-L1 発現促進とその機能 第 47 回日本鼻科学会総会 2008.9. 名古屋
- 窪 誠太、山田 武千代、大澤 陽子、藤枝 重治 CpG 処理した B 細胞の T 細胞活動抑制に関与する因子について 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008.11. 東京

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

代替医療の実態調査

【代替医療】

通常多くの医師が医療施設において施行したり指導する医療以外の医療。保険診療以外の医療も含めて検討。

【方法】質問紙形式調査

1.代替医療の経験の有無	6.代替医療の副作用
2.経験した代替医療の内容	7.代替医療の受療理由
3.代替医療の効果	8.代替医療の情報入手先
4.代替医療の期間	9.医師への申告と反応
5.代替医療の費用	10.年齢、性別

代替医療の実態調査 : 計24,667名(2008年末)実施

1.成人アレルギー疾患での医療機関受診者の調査(病院、診療所) ・千葉県内 ・アレルギー疾患の違いによる比較	1,399名
2.小児アレルギー疾患で受診患児の調査(病院、診療所) 千葉県と北海道	3,400名
3.アレルギー性鼻炎での受診患者に対する調査(全国96施設) ・国内の地域による違い(千葉、岡山、岡山、鹿児島、三原、福岡) ・同一地域での6年前との比較(山崎)	6,679名 1,329名
4.地域一般成人住民対象のアレルギー検診	986名
5.小児検診の保護者	6,214名
6.インターネット調査	3,977名
7.市民公開講座受講者の調査	702名

代替医療の内容

1 ヨーグルト	15 ハーブ茶
2 乳酸菌錠剤(粉末)	16 ドクダミ茶
3 漢方薬(医師以外の処方)	17 ベにふうき茶
4 シソ	18 柿の葉茶
5 プロポリス	19 鼻スチーム療法
6 クロレラ	20 シジウム入浴剤
7 スギ花粉飴	21 温泉(入浴療法)
8 花粉グミ	22 アロマテラピー
9 ミントガム	23 氣功
10 アロエ	24 情動水
11 青汁	25 波動水
12 甜茶	26 鍼
13 シジュウム茶	27 灸
14 ギムマネ茶	28 その他

代替医療の実態調査から

1. 成人アレルギー患者の調査：千葉県医療機関受診：1,399名
①20%が代替医療の受療経験を有していた
喘息5.5%、アレルギー性鼻炎29%、アトピー性皮膚炎20%
②内容は種々、ヨーグルト、乳酸菌剤がいずれの疾患でも多いが喘息では漢方、鼻炎では甜茶、アトピー性皮膚炎では温泉入浴療法が特徴
③20～50歳台は年代別、性差による違いは少ない
④副作用の自覚は入浴療法以外は少ない
⑤効果に対する評価は高い効果は7～25%前後と低い
⑥費用はアトピー性皮膚炎、喘息では半数以上が1万円以上、20%以上が10万円を超えたが、アレルギー性鼻炎は1万円以上27%と少ない
2. 小児アレルギー疾患患者の調査：北海道と千葉の比較：3,400名
北海道14%、千葉県9%
内容、効果、費用など調査した項目に大きな違いはない
3. アレルギー性鼻炎に対する代替医療の地域差：6,679名
山梨、千葉、岡山では20～40%の受療率だが、秋田は15%、鹿児島は8%と低い
内容に大きな違いはなく、ヨーグルト、乳酸菌剤、甜茶、シソ、花粉粒、ミントが上位

代替医療の実態調査から：24,677名(2009年末)実施

4. 同一地域の同じ医療機関群での6年前の調査との比較：1,329名
代替医療の受療率は19%から28%に増加
内容としてヨーグルト、乳酸菌剤が増加
5. 地区一般住民アレルギー性鼻炎検診：986名
代替医療の受療率は27%
同地域の医療機関を受診するアレルギー性鼻炎患者(20%)の受療率より高い
効果に対する評価、費用も高い
6. 小児検診から：6,214名
小学生で増加して8%、全ての疾患、年齢でヨーグルト、乳酸菌が多いが鼻炎では甜茶、アロマ、アトピー性皮膚炎では温泉療法も多い、効果の評価は30%以下
7. アレルギー性鼻炎患者を対象としたインターネットWeb調査：3,977名
79%が代替医療を受療
内容は90%がヨーグルト、乳酸菌剤、かつ複数の代替医療を受療
8. アレルギー性鼻炎対策市民公開講座を受講した患者：702名
46%が代替医療を受療
内容は75%がヨーグルト、乳酸菌剤、やはり複数の代替医療を経験

代替医療の科学的評価

- ・機能的食品(乳酸菌)摂取
 - ・甜茶摂取
 - ・アロマ療法
 - ・鼻孔拡張テープ
 - ・鼻スチーム療法
 - ・アロマ療法
 - ・花粉マスク
 - ・花粉対策眼鏡
 - ・花粉飛散予報
 - ・ヒノキ入浴剤(経皮吸収)
 - ・海綿抽出刺激樹状細胞療法
- 目的：推奨度を示す

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

アレルギー性鼻炎に対する代替医療の全国調査と乳酸菌を用いた早期介入臨床試験の有効性についての検討

分担研究者: 岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授
研究協力者: 米倉 修二 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員
茶菌 英明 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
間島 雄一 三重大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科部門 教授(前)

研究要旨

代替医療を受けるアレルギー性鼻炎患者の実態について使用の有無、内容、効果、期間、費用、副作用、代替医療の受診理由、情報入手先、医師への申告と医師の反応について全国調査から解析を行った。また、代表的代替医療の一つである乳酸菌カプセル摂取のスギ花粉症に対する早期介入としての有用性について臨床試験を行った。

代替医療の受診理由として副作用が少なく安全、安価、医療機関受診が面倒を挙げる患者が多く、性差は不明であったが、小児は小学生から増加がみられた。花粉症が少ない地域では使用患者の割合は少なかった。副作用は少なかったが効果についても多くは30%以下で、費用はアトピー性皮膚炎に比較すると低いが10万円以上の負担者も少なくなかった。多くの患者は医師に代替医療について話していないが、医師の関心は低く否定もしていないといった結果であった。乳酸菌50gのスギ花粉飛散8週間からの連日摂取はスギ花粉症に対する一次介入、二次介入としての有効性は明らかではなく、三次介入としても効果は非常に限られたものであった。

A. 研究目的

アレルギー性鼻炎患者の増加と共に代替医療を受ける患者は増加していると考えられている。昨年に続いて一般医療機関を受診したアレルギー性鼻炎患者に代替医療の実態調査を行った。また、食品として用いられ安全な乳酸菌の持つ免疫調節作用の基礎研究に併行して、乳酸菌のスギ花粉症に対する early intervention としての有用性について臨床試験を行って検討した。

B. 研究方法

(1) 全国 92 施設の耳鼻咽喉科を受診したアレルギー性鼻炎成人患者 6,679 名、小児患者 2,903 名、小中学校検診受診者 851 名を対象に代替医療の経験の有無、内容、効果、期間、費用、利用した理由などについてアンケート調査を行った。

(2) スギ花粉症患者ボランティア 80 名を対象に 2007 年 12 月から 2008 年 4 月末まで乳酸菌の連日摂取がスギ花粉飛散期の症状、免疫学的パラメーター (IgE、各種サイトカイン、Th1/Th2 細胞数、スギ抗原特異的 T 細胞、調節性 T 細胞など) に及ぼす影響についての検討をプラセボ食品

の摂取を対照に行った。また、スギ花粉に感作陽性ながら花粉症非発症者 40 名、スギ花粉抗体陰性でかつ非発症者 20 名に対しても、同様な乳酸菌、あるいはプラセボ食品の摂取のランダム化試験を行い、スギ花粉症発症、スギ花粉に対する IgE 抗体の変動に及ぼす影響を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究を遂行するにあたり、調査対象者あるいは対象患者から十分な了解を得ることとし、文書による同意を得て行った。特に小児が対象となるため保護者に十分な説明を行い文書による同意を得て行われた。提供される血液解析に際しては、研究の方法、必要性、危険性および有用性、さらに拒否しても不利益にならないことを十分説明した後、同意の得られた場合にのみ行った。これらの検討は学内の倫理委員会に申請し、許可を得て行われた。

C. 研究結果

(1) 代替医療の受療者は 19.0%で、鹿児島 6.4%、秋田 15.1%と低値、岡山は 41.5%と高値を示したが他の地域(東

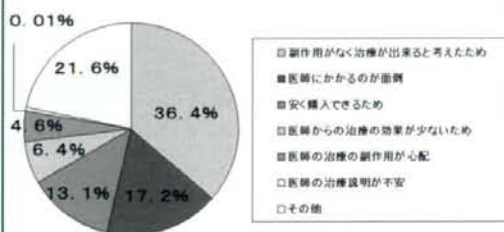
【地域別にみた代替医療内容】

アレルギー性鼻炎患者6679名調査 受療率19%

地域	1位	2位	3位
秋田	甜茶	ヨーグルト	シソ
千葉・東京	甜茶	ヨーグルト	シソ
山梨	甜茶	ヨーグルト	ミントガム
福井	ヨーグルト	甜茶	スギ花粉飴
三重	甜茶	ヨーグルト	スギ花粉飴
岡山	甜茶	ヨーグルト	シソ
鹿児島	甜茶	ヨーグルト	鼻スチーム療法

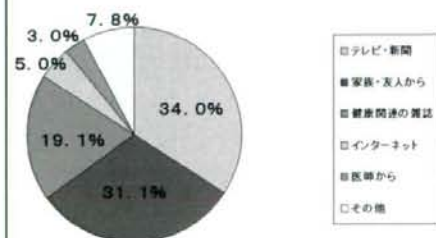
【代替医療を行った理由】

アレルギー性鼻炎患者6679名調査



【代替医療を知った方法】

アレルギー性鼻炎患者6679名調査



一般集団および食物アレルギー患者での代替医療の利用に関する調査

分担研究者 河野陽一（千葉大学大学院医学研究院小児病態学教授）

研究協力者 下条直樹（千葉大学大学院医学研究院小児病態学准教授）

中野泰至（千葉大学大学院医学研究院小児病態学）

研究要旨

小児の代替医療受療率を明らかにする目的で、千葉市3歳児健康診査受診児2171名、千葉市内小中学校生徒2557名、千葉市内食物アレルギー学童107名、アレルギーの会全国連絡会に所属する食物アレルギー児106名、合計4941名を対象として、代替医療の経験の有無とその内容等についてアンケートによる調査を行ない、以下の結果を得た。

1) 代替医療受療率は、3歳児では1%台と非常に少なかったが、一般小中学生では10%程度、食物アレルギー学童では30%、アレルギーの会所属の児童では50%が代替医療を経験していた。2) 頻度の高い代替医療は、3歳児ではヨーグルト、漢方薬であった。3) 一般小中学生の気管支喘息児ではヨーグルト、漢方薬、乳酸菌、鼻スチーム、アロマテラピーが、花粉症・アレルギー性鼻炎ではヨーグルト、甜茶、鼻スチームが、アトピー性皮膚炎では漢方薬、温泉療法が、主たる代替医療であった。4) アレルギーの会所属の多くを占める食物アレルギー患者では、乳酸菌、漢方薬、甜茶などが多かった。5) 代替医療の副作用の割合は小中学校よりも3歳で多く、主にアトピー性皮膚炎を対象とする代替医療であった。6) 代替医療を行なった理由は4群とも副作用がないことが最も頻度が高いが、アレルギーの会では通常の医療に対する不満足が1/3を占めていた。7) 代替医療にかかる費用は医師の診断による食物アレルギー児では一般小児よりも高額であった。

A. 研究目的

慢性疾患であるアレルギー疾患においては世界的に代替医療の受療率が上昇していることが報告されている。しかしながら多くの代替医療は必ずしも安全ではなく、その効果が科学的に証明されたものも少ない。代替医療は国や地域により異なると考えられることから、我が国での調査が必要である。特に小児における代替医療の調査は国内外を通じて少ない。昨年度の本研究では医療機関を受診している小児患者を対象として代替医療に関するアンケートを施行した。本年度は、主に小児の一般集団でのアレルギー疾患に対する代替医療の実態を明らかにすることを目的とした。

B. 方法

千葉市保健センターでの3歳児乳幼児健康診査を受診する児の保護者にあらかじめアンケートを郵送し、健診当日にアンケートを回収した。小中学生については、千葉市

教育委員会の協力を得て千葉市内の2小学校、2中学校の生徒の保護者にアンケートを行なった。さらに一般小児における代替医療の実態を医師に診断されているアレルギー疾患児のそれと比較することを目的として、食物アレルギー児を中心に同様のアンケートを実施した。対象は、医師により食物アレルギーと診断されている千葉市内の小中学生、およびアレルギーの会全国連絡会に所属する会のアレルギー児の保護者である。アンケートの項目は、性別・年齢、代替医療の経験の有無、アレルギー疾患別の代替医療内容、最も長く行なった代替医療の種類、代替医療の副作用の有無、疾患別の副作用、代替医療の情報入手先、代替医療についての医師への申告と反応、代替医療の費用などである。代替医療としてあげたものは、ヨーグルト、乳酸菌錠剤、漢方薬（医師以外の処方）、シソ、プロポリス、クロレラ、スギ花粉飴、花粉グミ、ミントガム、アロエ、青汁、甜茶、シジュウム茶、ギョムマネ茶、ハーブ茶、ドクダミ茶、ペコふうき茶、柿の葉茶、鼻スチーム療法、

シジウム入浴剤、温泉（入浴療法）、アロマテラピー、気功、情動水、波動水、鍼、灸、その他、の28項目である。

C. 研究結果、D. 考察

- 1) 3歳児健診受診者2171名、一般小中学生2557名、食物アレルギー小中学生107名、アレルギーの会に所属している児106名、合計4941名から解析可能なアンケートを回収した。
- 2) 代替医療受療者の率は、3歳で1.4%、小学生で8.6%、中学生で10.9%、食物アレルギー小中学生で29.9%、アレルギーの会で49.1%であった。すなわち代替医療受療者は小学生以降で増加すると考えられる（図1）。
- 3) 3歳における代替医療としてはヨーグルト、漢方薬等が多かったが、その他に分類される項目が多くを占めた（図2）。
- 4) 一般小中学生における代替医療は、気管支喘息でヨーグルト、乳酸菌、鼻スチーム、アロマテラピーが（図3）、花粉症、鼻炎ではヨーグルト、甜茶、鼻スチームが（図4）、アトピー性皮膚炎では温泉療法、漢方薬が多かった（図5）。全体としての体質改善のためとしては、ヨーグルト、青汁などが多かった（図6）。以上からアトピー性皮膚炎と気道アレルギーでは代替医療の内容が異なると考えられた。
- 5) アレルギーの会の多くは食物アレルギー児であったが、ここでは乳酸菌、漢方薬、甜茶などが多かったが、その他の項目も少なくなかった（図7）。この中ではホメオパシーが最も高頻度であった。
- 6) 代替医療の副作用の割合は小中学校よりも3歳で多く、主にアトピー性皮膚炎を対象とする代替医療であった（図8）。
- 7) 代替医療を行なった理由は4群とも副作用がないことが最も頻度が高いが、アレルギーの会では通常の医療に対する不満度が1/3を占めていた（図9）。
- 8) 代替医療にかかる費用は医師の診断による食物アレルギー児では一般小児よりも高額であった。

E. 結論

一般小児集団におけるアレルギーに関連する代替医療の

実態を調査した。我が国では海外からの従来の報告とは異なり、気道アレルギーではヨーグルト、乳酸菌が、またアトピー性皮膚炎では温泉療法が主な代替医療であることが推察される。客観的情報の周知が副作用や不適切治療の予防に重要であり、医師サイドのきめ細やかな対応が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

中野泰至、下条直樹、岡本美孝、河野陽一；食物アレルギー児における代替医療の利用に関する調査 第9回食物アレルギー研究会 2009年2月14日 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 調査対象ごとの代替医療受療率

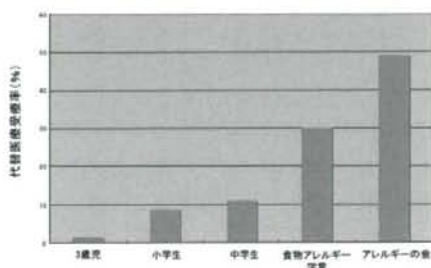


図2 3歳アレルギー児の各代替医療の受療人数

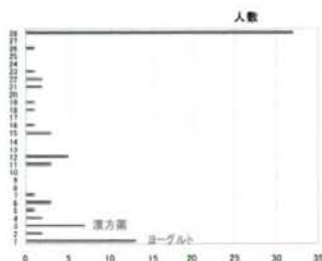


図3 一般小中学生気管支喘息における各代替医療の受療人数

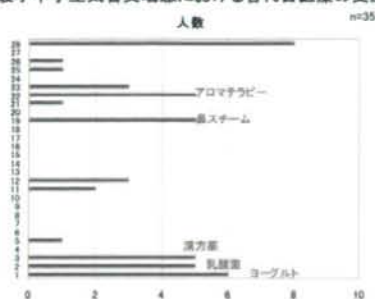


図7 アレルギーの会での食物アレルギー患者における各代替医療の受療人数

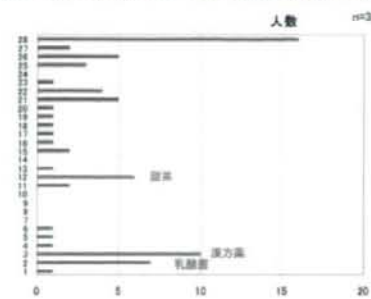


図4 一般小中学生花粉症における各代替医療の受療人数

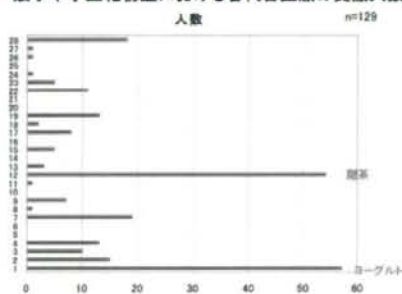


図8 一般小児集団における代替医療の副作用

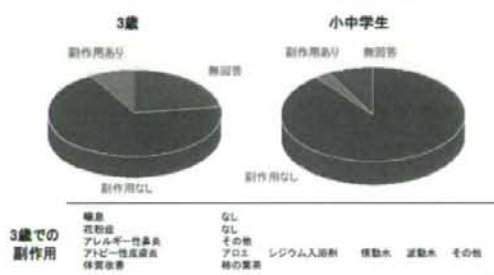


図5 一般小中学生アトピー性皮膚炎における各代替医療の受療人数

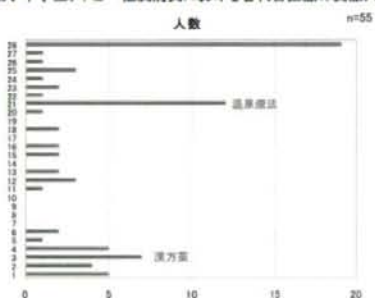


図9 代替医療を行なった理由

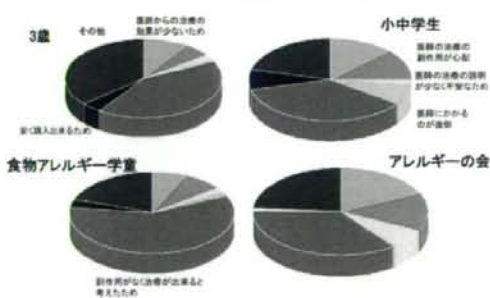
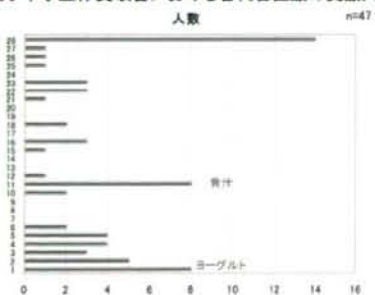


図6 一般小中学生体質改善における各代替医療の受療人数



乳酸菌の樹状細胞に対する作用ならびに鼻スチーム療法の効果及び茶の抗アレルギー作用に関する基礎的研究

分担研究者 増山敬祐 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科頭頸部外科教授
研究協力者 松崎全成 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科頭頸部外科准教授
松岡伴和 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科頭頸部外科助教
高橋吾郎 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科頭頸部外科助教
福井裕行 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 創薬資源化学部門
資源分子探索学講座教授

研究要旨

アレルギー疾患に対する代替医療の実態調査では、その経験者が増加していること、また、以前は漢方薬、鼻スチーム療法などが上位を占めていたが、近年では乳酸菌を含めたプロバイオティクス、甜茶などの茶飲料の人気の高いことがわかった。今回、これら代替医療の科学的評価を検討する目的で、まず乳酸菌のスギ花粉症患者樹状細胞(DC)およびDCを介した末梢血単核球(PBMC)に対する作用を検討した。また、鼻スチーム療法の即時効果をみる目的で、抗原誘発後の鼻閉の変動をスチームの温度を下げて検討した。さらに、日本茶の成分であるepigallocatechin-3-O-gallate (EGCG)の抗アレルギー作用について動物モデルを用いて検討した。その結果、乳酸菌は花粉症患者の樹状細胞のIL-12、IFN- γ 産生を亢進させ、PBMCからのIFN- γ 産生を亢進しIL-5産生を低下させた。また、鼻スチーム療法の20°C吸入により誘発直後から鼻閉が改善される症例が認められた。さらに、EGCGにより鼻アレルギーモデルの症状および鼻粘膜におけるヒスタミンH1受容体およびIL-4の発現が抑制された。乳酸菌は免疫変調作用を有し花粉症に対し一定の効果が期待できる可能性が示唆された。鼻スチーム療法ではTRPM8の活性化など温度に関する検討も必要と思われる。EGCGについてはヒトにおける鼻粘膜過敏性の抑制効果の検討が必要である。

A 研究目的

乳酸菌のアレルギー疾患に対する効果を明らかにするために、その免疫調節作用についてまずスギ花粉症患者の末梢血由来樹状細胞の分化に及ぼす影響を検討した。次に、乳酸菌で刺激した樹状細胞による末梢血単核球の反応の変化について検討した。

また、当科で行ったスギ花粉症の代替療法の実態調査で40%以上の患者が有効と答えた鼻スチーム療法や温熱療法は薬物療法を行えない妊婦などにしばしば薦められる治療法である。実際の機器では43°C設定(吸入温度は37°Cとなる)のものが多く、今回は鼻誘発後の即時反応に及ぼす異なる温度のスチーム療法の効果を観察した。

さらに、日本茶の成分であるepigallocatechin-3-O-gallate (EGCG)のヒスタミンH1受容体やTh2サイトカイン遺伝子発現に及ぼす影響を動物モデルで検討した。

B 方法

(1) 同意の得られたスギ花粉症患者より樹状細胞(DC)を誘導した。DCにTNF- α ・乳酸菌KW3110株を添加してさらに培養後、DCのサイトカイン産生を測定した。またDCの表面抗原発現についてFACSを用いて

検討した。次に、患者末梢血より誘導したDCにスギ抗原Cry j 1, 2をパルスし、さらに乳酸菌を添加して培養後、同一患者の末梢血単核球(PBMC)と共培養した培養上清中のサイトカイン産生を測定した。

(2) 通年性HDMアレルギー性鼻炎患者を対象に、スギ花粉非飛散期にハウスダスト誘発ディスクを用いて鼻誘発テストを行い、誘発後30分に鼻腔通気度を測定した。次に、7分間市販のスチーム機器(National製)を用いて吸入温度37°Cと20°Cのスチーム吸入を行い、再度鼻腔通気度測定を行った。(3) TDI感作ラットに感作時からEGCGを3週間経口投与し、TDI刺激時の鼻粘膜におけるH1受容体とIL-4 mRNA発現に及ぼすEGCGの影響を検討した。

C 結果

(1) 乳酸菌によりDCの種々の表面抗原の発現は増強され、DCからのIL-12、IFN- γ 産生の亢進が見られた。また、DCにスギ抗原と乳酸菌をパルスし同一患者のPBMCと共培養すると、スギ花粉のみをパルスしたDCに比べてPBMCからのIFN- γ 産生は亢進しIL-5産生は低下した。(2) 鼻腔通気度は、ハウスダスト誘発前と比較すると誘発後に悪化し30分である程度回復した。37°Cのスチーム療法では、鼻

腔通気度は直後に悪化し時間とともに回復し、吸入後 3-6 時間でほぼ誘発前の状態まで回復した。また、20℃冷気吸入では、吸入直後から鼻腔通気度が改善する症例があり、吸入後 6 時間までリバウンド等は見られなかった。(3) EGCG は TDI 刺激 4 時間後の鼻粘膜における H1 受容体と IL-4 mRNA 発現上昇を抑制した。

D 考察

乳酸菌 KW3110 株により DC1 が誘導される可能性が考えられた。また、スギ花粉症患者の PBMC はスギ花粉抗原に対して Th2 有意な反応を示すが、乳酸菌は DC を介してスギ花粉抗原に対する Th1 優位な反応への偏向を惹起する可能性が示唆された。また、これまで通年性アレルギー性鼻炎の慢性期鼻閉に対する鼻スチーム療法の一定の効果の報告はあるが、即時相の鼻閉に対する効果は明らかでなかった。今回 37℃ではなく 20℃の鼻スチーム療法で即時相鼻閉の改善が認められた症例が存在した。スチーム療法機器は水道水を使用するものであり、加温された水道水吸入では低浸透圧刺激による鼻粘膜上皮障害等が起こる可能性もある。冷気吸入直後の改善効果はメントール受容体である TRPM8 の活性化なども考えられるが、臨床的意義については更に検討が必要である。日本茶の成分である EGCG によりアレルギー反応が抑制される可能性が示唆され、H1 受容体のシグナル抑制は鼻粘膜過敏性の軽減に関わる可能性もある。

E 結論

乳酸菌は DC1 を誘導し、さらにこの DC を介したスギ花粉症患者 PBMC のスギ抗原に対する Th2 優位な反応を Th1 優位な反応へ偏向させ、花粉症の症状緩和に寄与する可能性が考えられる。鼻スチーム療法による冷気吸入で即時相鼻閉の改善効果を示す症例があり、スチーム療法における温度設定と鼻粘膜における温度受容体の検討が必要である。日本茶の種類により異なる抗アレルギー作用を示す物質が含まれている可能性がある。EGCG のヒスタミン受容体発現抑制効果は鼻粘膜過敏性の軽症化に繋がる可能性も示唆され臨床での検討が必要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表

高橋吾郎、松岡伴和、松崎全成、増山敬祐、他：スギ花粉症患者に対するプロピオン酸フルチカゾン点鼻液とオロパタジン塩酸塩錠による初期療法に関する比較検討：パイロットスタディ。耳鼻咽喉科免疫アレルギー 26(4): 277-283, 2008.

Matsushita C, Masuyama K, Fukui H, et al.: Identification of epigallocatechin-3-O-gallate as an active constituent in tea extract that suppresses transcriptional up-regulations of the histamine H1 receptor and interleukin-4 genes. J Trad Med 25(5/6): 133-142, 2008.

Miyata M, Masuyama K, Nakano A, et al. Mast cell regulation of epithelial TSLP expression plays an important role in the development of allergic rhinitis. Eur J Immunol 38(6): 1487-1492, 2008.

増山敬祐：アレルギー疾患の代替医療 アレルギー性鼻炎の民間療法とは？アレルギー性鼻炎にどのような民間療法がありますか？。Q&A でわかるアレルギー疾患 4(4): 354-356, 2008.

増山敬祐、他：気管支喘息に対応する鼻・副鼻腔疾患。臨床免疫・アレルギー科 50(6): 680-684, 2008.

2. 学会発表

高橋吾郎、松崎全成、増山敬祐、他：スギ花粉症患者におけるARIA分類に関する質問調査。第26回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、2008.

松岡伴和、増山敬祐：乳酸菌 KW3110 株のスギ花粉症患者由来樹状細胞に対する作用。第20回日本アレルギー学会春季臨床大会、2008.

Moriyama M, Masuyama K, et al.: The identification of the posterior-superior nasal nerve localization with NBI. 22nd ERS & 27th ISIAN, 2008.

高橋吾郎、松崎全成、増山敬祐：スギ花粉症初期療法におけるプロピオン酸フルチカゾンと塩酸フェキソフェナジンに関するランダム化比較試験。第58回日本アレルギー学会秋季学術大会、2008.