

小児科受診患者における代替医療の利用に関する調査研究

研究分担者	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 医員
	高橋 豊	KKR 札幌医療センター
	海老澤元宏	国立病院機構相模原病院臨床研究センター
	栗原 和幸	神奈川県立こども医療センター
	星岡 明	千葉県こども病院
	山口 公一	同愛記念病院
	伊藤 浩明	あいち小児保健医療総合センター
	藤澤 隆夫	国立病院機構三重病院臨床研究部
	亀田 誠	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
	末廣 豊	大阪府済生会中津病院免疫アレルギーセンター
	池田 政憲	国立病院機構福山医療センター
	小倉 英郎	国立病院機構高知病院
	柴田瑠美子	国立病院機構福岡病院
	鈴木 修一	国立病院機構下志津病院

研究要旨

小児アレルギー疾患を専門に診療している全国の基幹病院に通院している食物アレルギー患児の保護者を対象として代替医療におけるアンケート調査を行い、以下の結果を得た。

1. 778名の有効回答の解析では代替医療の受療率は18.3%であり、病院間による差異は認めなかった。
2. 年齢があがるにつれ代替医療の受療率は上昇し、7歳以上では30%程度であった。
3. 食物アレルギーに対する代替医療の上位5つは、医師の指示以外による漢方薬、乳酸菌、プロポリス、ハーブ茶、ホメオパシーの順であった。
4. 半数以上は代替医療の効果は不明と回答していたが、中には有効であったとの回答もあり、科学的な検証が必要である。
5. 代替医療を受けた理由としては、半数が副作用のなさをあげていた。実際の副作用も4名のみであった。西洋医学での効果の少なさ、副作用の心配などが20%あり、治療に関する医師からのより適切な説明も必要と考えられた。
6. 代替医療を受けていることについては半数が担当医師に話していなかった。
7. 代替医療の費用は1～10万円未満が最も多かったが、10万円以上の高額を費やしていた例もあった。

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。2009年度は、社会的にも大きな問題となりつつある食物アレルギーにおける代替医療の実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

アレルギー疾患を専門に診療している全国の基幹病院に通院している食物アレルギー患児を対象に、代替医療に関するアンケート調査を実施した。参加施設は14施設で上記の研究協力者の施設からアンケート調査を実施した。アンケートの項目は、昨年度と同様、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。

(倫理面への配慮)

本研究はアンケート調査のみであり、また匿名で個人情報の保護に関しても問題ないものと思われる。

C. 研究結果

- 1) 778 人から解析可能なアンケートを回収した。男女比はおよそ 2 : 1 であった。臨床症状としては、半数がアトピー性皮膚炎を合併しており、即時型のみの患者も半数であった。消化管アレルギー、口腔アレルギー、運動誘発アナフィラキシーなどの頻度は少なかった (図 1)。
- 2) 本調査における代替医療受療者の率は 18.3% であった (図 2)。病院間における差は認められなかった。
- 3) 代替医療受療率を年代別に比較すると 1 歳未満で 6%、1-3 歳で 14%、4-6 歳で 20%、7-12 歳で 34%、13 歳以上で 32% であり、年齢が上がるにつれて代替医療受療率も上昇していたが 7 歳以上では一定であった (図 3)。
- 4) 記載された食物アレルギーに対する代替医療の開始年齢は、1 歳未満が 11 人、1-3 歳が 20 人、4-6 歳が 18 人、7-12 歳が 5 人、13 歳以上が 3 人であり、乳幼児期から代替医療を開始されていた (図 4)。
- 5) 食物アレルギーに対する代替医療の上位 5 つは、医師の指示以外による漢方薬 13 人、乳酸菌 8 人、プロポリス 5 人、ハーブ茶、ホメオパシー 4 人だった (図 5)。食物アレルギーに合併するアトピー性皮膚炎に対する代替医療では温泉 16 人、医師の指示以外による漢方薬 12 人、ハーブ茶 7 人、ドクダミ茶 7 人、アロマセラピー 6 人であり食物アレルギーとは異なる代替医療が使用されていた。アトピー性皮膚炎と食物アレルギーとでは代替医療の内容が異なることが分かった (データは示さず)。
- 6) 食物アレルギーに対する代替医療では約 70% は効果がないか不明であるが、比率は低いものの効果があったとの回答も存在した。効果が非常にあったとの回答は 11.7%、少しはあったとの回答は 18.3% だった (図 6)。非常に効果があった代替医療には、乳酸菌、医師以外の処方による漢方薬、温泉、アロマセラピー、気功、酸性水があげられた。
- 7) 代替医療を利用した理由としては、副作用がなく治療が出来ると考えたためとの回答がもっとも多かった (図 7)。食物アレルギーに対する代替医療で副作用があったと回答したものは 3.5% だった (図 8)。副作用があったと回答した代替医

療は乳酸菌、ヨーグルト、波動水だった。副作用の内容はいずれもアレルギー症状の悪化だった。

8) 代替医療についてかかりつけの医師に伝えている患者はおおよそ半数であった。医師に伝えた場合であっても大部分の医師は代替医療を中止するように指示していなかった (図 9)。

9) 代替医療の費用について 1 万から 10 万円未満が一番多く、10 万円以上の高額な費用を費やしていた患児もいた (図 10)。

D. 考察

今年度は、罹患率も近年増加し、QOL にも影響の大きい食物アレルギーにおける代替医療の実態を調査する目的で、全国の小児アレルギー診療の基幹病院 14 施設に依頼してアンケートを行った。778 名の食物アレルギー患者から解析可能な情報が得られた。その結果、合併する疾患も含めたアレルギーに対する代替医療受療率は全体で 20% 弱であるが、小学生以上ではおよそ 3 割の患者が何らかの代替医療を行っていることが明らかとなった。一方、代替医療の開始年齢は有効回答の中では 3 歳未満が半数近くを占めていることから早期に始める患者もいることがわかる。食物アレルギーそのものに対する代替医療としては、漢方薬や乳酸菌が多かった。食物アレルギーに対する代替医療の効果は必ずしも明確ではないが、効果が明らかであった代替医療として乳酸菌と漢方薬があり、これらについては今後客観的な評価が必要と考えられる。一方、副作用は少ないものの、乳酸菌とヨーグルトで悪化した例が見られることから、牛乳アレルギーがある場合には乳酸菌製剤の使用には注意が必要と思われる。

今回の調査では代替医療を選ぶ理由として西洋医学的治療の副作用の心配、医師の説明不足などは、昨年度行った非専門医かかりつけの食物アレルギー患者保護者からのアンケートに比べて少なく、専門病院の医師は説明に努力していることが想像される。一方、代替医療についての医師への告知はおおよそ半数に留まり、医師に伝えづらい実態も明らかになった。代替医療を告げられても大部分の医師はそれを否定していないことから、実際には代替医療に完全に否定的な医師は少ないと思われる。今後医師は自ら代替医療について食物アレルギー患者の保護者に確認することも必要と考える。効果がはっきりしないに関わらず代替医療に高額な費用をかけている患児もいることから、医師側は少なくとも代替医療の存在と概要については知っておくべきと思われた。

E. 結論

小児アレルギー疾患を主に診療している基幹病院を受診している食物アレルギー患者における代替医療の現状を把握することができた。我が国で行われている代替医療について、有効性などのすみやかな検証が必要であると思われる。

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、高橋 豊、海老澤 元宏、栗原 和幸、星岡明、山口公一、伊藤浩明、藤澤隆夫、亀田 誠、末廣 豊、池田政憲、小倉英郎、柴田瑠美子、鈴木修一 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2報 第10回食物アレルギー研究会 平成22年2月13日(土) 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

図2 代替医療受療人数

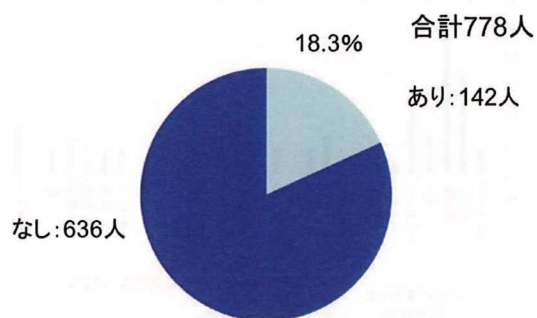


図3 年齢別代替医療受療人数(割合)

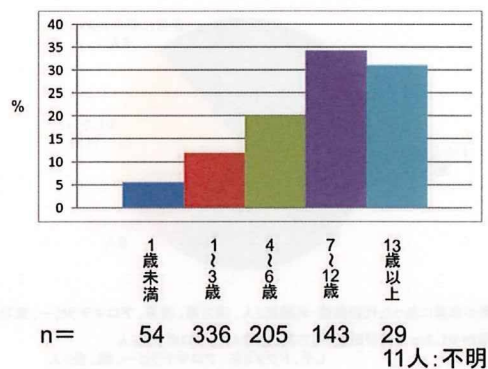


図1 臨床症状

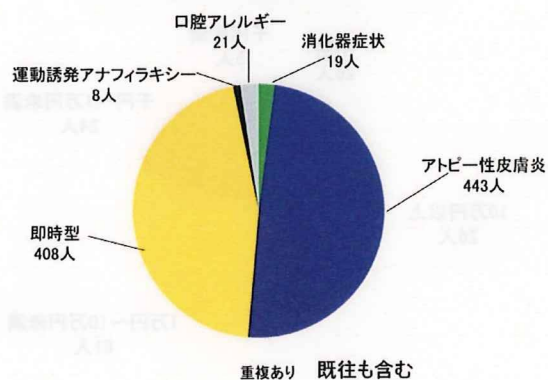


図4 食物アレルギーに対する代替医療の開始年齢

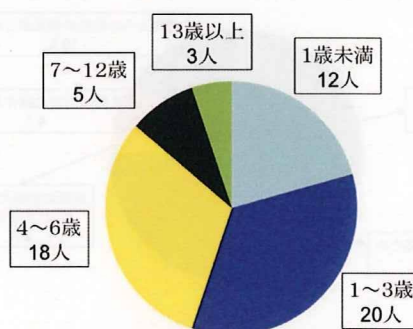


図5 食物アレルギーに対する代替医療

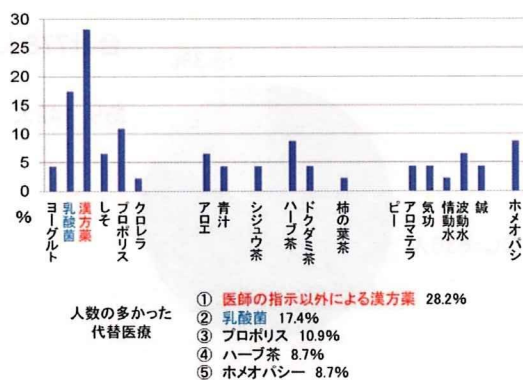


図8 代替医療の副作用

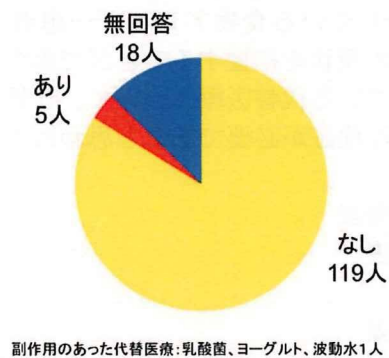


図6 食物アレルギーに対する効果

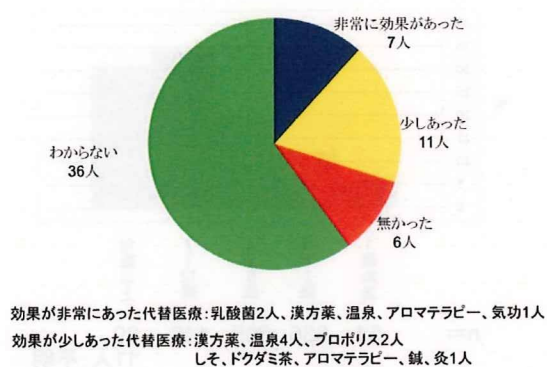


図9 医師への告知と医師側の反応

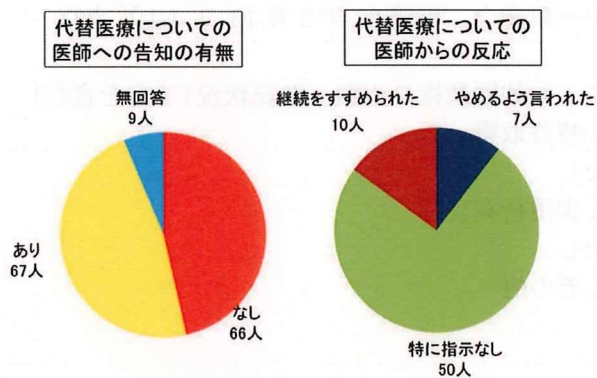


図7 代替医療を使用した理由

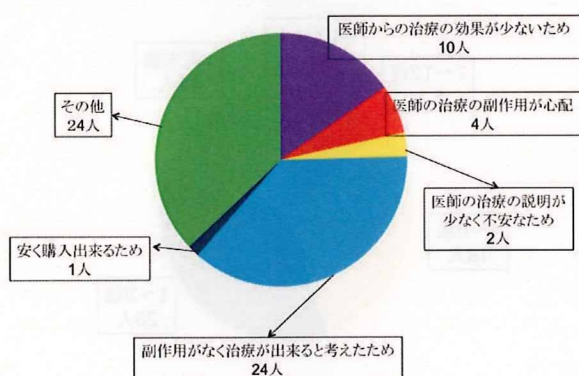
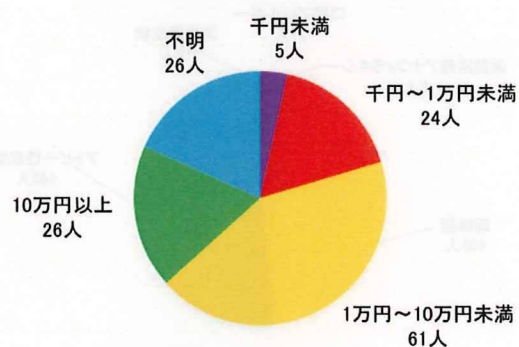


図10 代替医療の費用



細菌性およびウイルス性遺伝子を使用した代替治療の可能性に関する研究

研究分担者 藤枝 重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
研究協力者 窪 誠太 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員
山田武千代 福井大学医学部附属病院 講師

研究要旨

代替治療の候補としてヨーグルト、乳酸菌飲料、ウイルスワクチンがあげられる。それらの治療効果を検討するために、特異的配列からなる CpG-DNA を用いて、B 細胞上の共刺激分子発現への影響を調べた。またウイルスを模倣して Poly-IC における鼻由来線維芽細胞の B lymphocyte stimulator (BLyS) 誘導を調べた。その結果、CpG-DNA は B 細胞の PD-L1 発現亢進を誘導した。B 細胞の CpG-DNA 処理は、抗原存在下の T 細胞からの IL-5 産生を抑制した。この抑制は可溶性 PD-1 にて解除された。PD-L1 発現亢進には、NFκB 活性のシグナル経路を経ていることが判明した。さらに CpG-DNA 処理にて B 細胞からは、IL-10 の産生が誘導された。鼻粘膜由来線維芽細胞においては、Poly-IC 処理にて BLyS の産生が誘導された。その活性シグナルは PI3-kinase であり、皮膚由来線維芽細胞、扁桃由来線維芽細胞に比べ有意に高い誘導であった。以上のことから代替治療による共刺激分子発現の制御と Th1 シフトへの可能性が証明された。

A. 研究目的

1) CpG-DNA (CpG, CpG motif) は、細菌に含まれる非メチル化 DNA であり、強力な抗アレルギー作用がある。ヒトでは形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendrite cell: pDC) と B 細胞に CpG を認識する Toll-like receptor 9 が存在する。pDC は CpG を認識し、IFN γ 、IFN α 、IL-12 を産生し、T 細胞の Th1, Th2 バランスを Th1 に傾け、アレルギー病態を改善する。CpG-DNA によるヒト IgE 産生の抑制は、B タイプ CpG-DNA (TCG 配列を S 化していることが特徴) による。この B タイプ DNA を B 細胞に直接作用させると、B 細胞上に発現している共刺激分子の発現を変化させる可能性を見出した。そこでその変化がどのような機能に影響を及ぼすのか検討した。

2) 一方、ウイルス由来 RNA を模倣した poly-IC も鼻粘膜構成細胞に働きかけ、いろいろな作用を及ぼす。とりわけ IFN γ や IFN α を産生して感染防御から Th1 優位にシフトさせる。そこでこの物質を使用して、鼻粘膜由来線維芽細胞においてどのような変化が起こるのか検討した。

これらのことから、細菌製剤もしくはウイルス模倣物質などの代替医療の可能性を探索した。

B. 研究方法

1) ヒト末梢血及び口蓋扁桃から単核細胞を回収し、AutoMACS を用いて B 細胞を分離した。CpG-DNA

は、ODN2006 (CpG-B, CpG B type) 5' -tcgtcgtttt gtcgttttgcgtt- 3' (小文字はチオール化部位) を添加して培養した。培養前後で RNA を抽出、real time PCR にて PD-L1、PD-L2、ICOS-L の発現量を観察した。CpG-DNA 刺激後シグナル阻害薬の添加によってどのようなシグナルで共刺激分子の発現がおこるのか同定した。さらに Cryj1 抗原刺激下における T 細胞からの IL-5 産生を機能解析の系として使用した。

2) 鼻由来線維芽細胞に対し poly-IC で刺激をし、免疫グロブリン産生 B 細胞の増殖、クラススイッチに関連している B lymphocyte stimulator (BLyS) の誘導を mRNA および蛋白レベルで検討した。またその際誘導される細胞内シグナルを 1) と同じ方法で同定した。

(倫理面への配慮)

ヒト末梢血及び口蓋扁桃での in vitro 研究は、福井大学規程に則り、患者もしくはボランティアから文書での研究材料使用承諾書を取り行った。

ヒノキ花粉症患者におけるヒノキから抽出したエキスをを用いた入浴剤による治療は、福井大学倫理委員会に申請し、承認された。

C. 研究結果

1) ヒト末梢及び口蓋扁桃 B 細胞における B タイプ CpG-DNA 処理によって、real time PCR による PD-L1 の発現が増強された。B タイプ CpG-DNA に

よる B 細胞の PD-L1 発現増強は濃度依存性であり、100nM から有意に発現が増強し、蛋白レベルにおいても発現が亢進していることが確認された。PD-L1 発現は NF κ B の阻害薬である BAY11-7082 にて mRNA の発現が減少した。しかし p38MAPK、JNK、ERK の阻害薬では PD-L1 発現は低下しなかった。また PD-L2 発現も CpG-DNA 処理によって増強したが、PD-L1 よりも軽度の増強であった。一方、ICOS-L 発現は 6 時間の CpG-DNA 処理によって有意に減少した。

スギ花粉症患者からの B 細胞と自己 T 細胞を混合培養し Cryj-1 を添加して 24 時間培養すると T 細胞から IL-5 が産生放出される。そこで B 細胞を CpG-DNA にて 12 時間処理後同様の培養を行うと培養上清中の IL-5 濃度が有意に低下した。そこに可溶性 PD-1 (T 細胞側の PD-L1 リガンド) を添加すると T 細胞の PD-1 の decoy となって CpG-DNA 処理にて発現が増強した B 細胞の PD-L1 に結合し、Cryj-1 添加による IL-5 産生抑制を解除した。さらにスギ花粉症患者からの B 細胞に CpG-DNA 処理を行うと IL-10 産生が誘導された。

2) 鼻粘膜由来線維芽細胞には TLR1-6、9 が発現していた。この線維芽細胞を Poly-IC で処理すると大量の BlyS の mRNA の誘導と蛋白産生を認めた。BlySmRNA の誘導は 6 時間の処理が最大であった。一方、PGN、LPS、CpG では BlyS の mRNA 誘導は認めなかった。

各種のシグナル阻害薬で処理し BlyS の mRNA 誘導を調べると PI3-kinase 阻害薬にて有意に誘導が低下した。しかし Syk、p38MAPK、JNK、ERK 阻害薬では低下を認めなかった。さらにこの BlyS 誘導は鼻粘膜由来線維芽細胞において口蓋扁桃由来線維芽細胞、皮膚由来線維芽細胞よりも有意に高い誘導を認めた。

D. 考察

抗原特異的免疫反応は主に T 細胞と B 細胞が担っている。自然免疫反応と受動免疫反応はお互いに働きあいながら機能を果たしており、自然免疫反応にも B 細胞は関わっている。ヒト B 細胞に B タイプ CpG-DNA を作用させると PD-L1 発現が増強し、CD4 陽性細胞からの Cry j 誘導 IL-5 産生の抑制が確認され、PD-L1 の TCR シグナルに対する抑制作用が示唆された。可溶性 PD-1 が CpG-DNA 処理での B 細胞機能を部分的に解除したことは、PD-L1 と PD-1 の結合を示唆している。この結合により、T 細胞の SHP-2 (src homology region phosphatase) を介してリン酸化されたものを外し (脱リン酸化を起こし)、シグナルを減弱させ

る。B 細胞の免疫寛容システムは同時に T 細胞の末梢性免疫寛容に関与しており、お互いに影響を及ぼしあいながら機能を果たしている。また実際のスギ花粉症患者においてもその発症機序、制御機構に PD-L1 が関与していることを見出し、これまでとは異なった新規治療ターゲットが増えた。一方、B 細胞から T 細胞機能に促進的に働く共刺激分子 ICOS-L は産生が低下した。

E. 結論

B タイプ CpG-DNA によって抗原特異的な免疫応答が共刺激分子発現を介して抑制される pathway も存在することが、判明した。これらのことは、CpG DNA を含む製品・食品がアレルギー反応を抑制する可能性を示し、代替物の選択性を高めることを可能とした。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamada T, Lizabeth S, Takahashi N, Kubo S, Narita N, Suzuki D, Takabayashi T, Kimura Y, Fujieda S: Poly(I:C) induces BlyS-expression of airway fibroblasts through phosphatidylinositol 3-kinase. Cytokine. 2010, in press

Kimura Y, Sugimoto C, Takabayashi T, Tanaka T, Kojima A, Narita N, Fujieda S: Bax-gene transfer enhances apoptosis by steroid treatment in human nasal fibroblasts. Eur Arch Otorhinolaryngol. 267:61-66, 2010

Sakashita M, Hirota T, Harada M, Nakamichi R, Tsunoda T, Osawa Y, Kojima A, Okamoto M, Suzuki D, Kubo S, Imoto Y, Nakamura Y, Tamari M, Fujieda S: Prevalence of Allergic Rhinitis and Sensitization to Common Aeroallergens in a Japanese Population. Int Arch Allergy Immunol. 151:255-261, 2009

山田 武千代、窪 誠太、藤枝 重治: B 細胞からみた免疫寛容と花粉症治療へのアプローチ. 日鼻誌 48: 22-24, 2009

山田武千代、窪誠太、藤枝重治: ヒト B 細胞抗原受容体と IL-4 誘導クラススイッチ. 耳鼻咽喉科免疫アレルギー 27:169-170, 2009

藤枝重治、坂下雅文: アレルギー性鼻炎. 小児科 50: 7: 994-1001, 2009

山本英之、藤枝重治：スギ花粉症患者の睡眠障害と QOL，スギ花粉症患者における第 2 世代抗ヒスタミン薬の鼻閉に対する効果．アレルギーの臨床 393:38-43，2009

2. 学会発表

Yamamoto H, Fujieda S, Yamada T, Yamamoto T, Kimura Y, Sunaga H, Osawa Y, Okamoto M, Kubo S, Oh M, Susuki D, Ohgi K, Kojima A: Clinical efficacy and QOL assessment of olopatadine hydrochloride in the Japanese cedar pollinosis (JCP) treatment. XIX World Congress of Oto-rhino-laryngology, São Paulo 2009.6

山田武千代、窪誠太、藤枝重治：ヒト B 細胞抗原受容体と IL-4 誘導クラススイッチ．第 27 回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会，2009. 2

窪 誠太、山田武千代、高橋 昇、大澤陽子、藤枝重治・CpG によるヒト B 細胞からの PD-L1 と IL-10 の発現について．第 27 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2009. 2

山田武千代：アレルギー性鼻炎に対する新しい治療への展望．第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会，2009. 6

窪 誠太、山田武千代、高橋 昇、大澤陽子、藤枝重治：TLR を介した CpG モチーフのアレルギー抑制効果の基礎的検討 TLR9 を中心に．第 48 回日本鼻科学会・2009. 10

Takechiyo Yamada, Seita Kubo, Hideyuki Yamamoto, Masafumi Sakashita, Dai Susuki, Shigeharu Fujieda: The Effect of Self-IgG on Basophil-function in Japanese Cedar Pollinosis. 第 48 回日本鼻科学会 2009.10

山田 武千代、窪 誠太、山本英之、木村有一、齋藤寛、藤枝 重治：喉頭粘膜由来線維芽細胞による TSLP (thymic stromal lymphopoietin) 産生．第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009. 10

藤枝重治：アレルギー疾患の最新治療 鼻アレルギー．第 23 回日本耳鼻咽喉科専門医講習会 2009. 11

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

スギ花粉症に対する代替医療による鼻粘膜ヒスタミン受容体発現への影響に関する検討

研究分担者 黒野 祐一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授
研究協力者 松根 彰志 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 准教授

研究要旨

スギ花粉症に対する本格飛散前の初期療法の臨床的効果は、一般的に認められている。一方、スギ花粉エキシによる舌下免疫療法や乳酸菌タブレット摂取の本格飛散前からの効果についてはよくわかっていない。初期療法効果の機序に関する説には諸説があるが、我々は鼻粘膜のヒスタミン受容体の発現の増減などに注目してきた。今回、スギ花粉エキシや乳酸菌タブレットの本格飛散前2ヶ月の投与で、鼻粘膜ヒスタミン受容体発現の増減等動態について検討した。症状抑制効果は明確ではなかったが、2ヶ月間の摂取でもヒスタミン受容体発現の抑制効果の可能性を認め、より長期の使用で症状抑制効果にも期待が持てると考えられた。

A.研究目的

花粉症のシーズンをより QOL を損なわないように過ごす為の治療のひとつに、初期療法がある。これは、花粉本格飛散開始前に、抗アレルギー薬の投与を開始する治療である。治療開始時期としては、花粉本格飛散開始の予想日の1-2週間前が一般的であるが、明確には決められていない。また、その効果については、本格飛散日以降、最大飛散時期にかけての鼻症状が、本格飛散日以降に投与が開始された場合と比べて初期療法を行なった例では、鼻症状が比較的軽減されることが一般的に認められている。しかし、その作用機序については、鼻粘膜過敏性の軽減などいろいろ提唱されてはいるが、詳細は不明である。この点について、これまで我々は鼻粘膜におけるヒスタミン受容体(H1R)の減少が重要であると考え、その可能性について検討してきた。今回、スギ花粉症に対する舌下免疫療法 and/or 乳酸菌タブレットの、(花粉本格飛散前の)投与における鼻粘膜のH1Rの増減をメッセンジャーレベルで検討することにした。

B.研究方法

成人スギ花粉症患者17名(男性4名、女性13名)を対象として検討を行なった。スギ花粉エキシまたはそのプラセボによる舌下免疫療法と、乳酸菌またはそのプラセボのタブレットの投与を行った。(二重

盲検法) 各群の人数は、キーオープンの結果以下のごとくであった。

- | | |
|----------------|----|
| ①スギエキシ+乳酸菌 | 5名 |
| ②スギエキシ+プラセボ菌 | 3名 |
| ③プラセボエキシ+乳酸菌 | 5名 |
| ④プラセボエキシ+プラセボ菌 | 4名 |

合計 17名

舌下免疫療法 and/or 乳酸菌タブレットの①投与開始前(12月初旬)と②スギ花粉本格飛散直前(1月下旬)に滅菌消毒綿棒を

用いて、鼻粘膜を擦過し採取した。採取した細胞から mRNA を抽出し、complement DNA を作成し RT-PCR 法を用い H1R mRNA 発現量を測定した。17名のスギ花粉症患者における花粉飛散前の H1R mRNA 発現の(①、②の間での)変化と、スギ花粉最大飛散時期の症状について検討した。

(倫理面への配慮)

アレルギー性鼻炎・花粉症の患者を対象に行なわれた、以上の検討については、鹿児島大学病院、臨床倫理委員会における審査を経て許可を得たプロトコルに基づいておこなわれた。その際、患者から同意を得てから実施した。

C.研究結果

スギ花粉エキシ(実薬) 舌下免疫+乳酸菌タブレット(実薬)で、スギ花粉本格飛散前の時期に、

H1RmRNA の減少が強い傾向として認められた。(p=.069) (表1) また、スギ花粉エキス (実薬) 舌下免疫群では、乳酸菌タブレットが実薬であってもプラセボであっても、スギ花粉本格飛散前の時期に、H1R mRNA の有意(p=.016)な減少が認められた。しかし、スギ花粉エキス (プラセボ) 舌下免疫群では、乳酸菌タブレットが実薬であってもプラセボであっても、スギ花粉本格飛散前の時期に、H1R mRNA の有意な減少は認められなかった。(表2) また、乳酸菌タブレット実薬群では、スギ花粉エキスが実薬であってもプラセボであっても、スギ花粉本格飛散前の時期に、H1R mRNA の有意(p=.021)な減少が認められた。しかし、乳酸菌タブレットプラセボ群では、スギ花粉エキスが実薬であってもプラセボであっても、スギ花粉本格飛散前の時期に、H1R mRNA の有意な減少は認められなかった。(表3) スギ花粉最大飛散時期の症状について、スギ花粉エキス舌下免疫の実薬とプラセボとの間で差は認められなかった。

D. 考察

鼻粘膜の擦過標本で得られる細胞について検討したところ、多くは上皮細胞であったが、一部に好酸球や好中球、単核球などの浸潤細胞を認めた。解析対象となった mRNA はこうした細胞から得られたものである。

舌下免疫療法については、その有効性の発現には、2~3 年の実施が必要であることが最近わかってきている。そうした点から、今回の実施期間は、症状抑制効果の有無を問題とするには短すぎたと思われる。しかし、こうした実施期間においてすら、主に鼻粘膜上皮細胞から得られた mRNA の解析で、H1RmRNA の減少傾向が認められ、メカニズムは臨床効果発現前から動いていることが示唆された。舌下免疫療法の作用機序としては、細胞調節性 T 細胞の活性化による Th2 系細胞の増殖、活性化の抑制などが考えられているが、H1R の発現抑制にも関与しているかもしれない。代替医療と関係して、乳酸菌タブレットの舌下免疫増強作用などの可能性も期待したが、今回の検討から明らかにすることはできなかった。

E. 結論

スギ花粉エキスや乳酸菌タブレットの本格飛散前

2 ヶ月の投与で、鼻粘膜ヒスタミン受容体発現の増減等動態について検討したところ、2 ヶ月の摂取でも抑制効果がある可能性を認めた。こうした今回の短期間の摂取で、明らかな花粉症症状の抑制効果で差は認められなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 黒野祐一. アレルギー性鼻炎—第 6 版改訂のポイント— アレルギー 58; 1484-1489, 2009.
2. 黒野祐一. 鼻・副鼻腔のアレルギー疾患と治療薬の使用法. ENTONI 104; 6-11, 2009.
3. 黒野祐一. 鼻アレルギー診療ガイドライン改訂に臨んで. 鼻閉用薬剤の使用法. Prog.Med. 29;311-314, 2009.
4. 松根彰志. アレルギー性鼻炎と副鼻腔炎の関連について. JOHNS 25; 451-453, 2009.
5. 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ブランルカスト初期療法の有用性. 耳鼻と臨床 55;31-39, 2009.

2. 学会発表

1. 牧瀬高穂、松根彰志、原田みずえ、田中紀充、宮之原郁代、岡本美孝、黒野祐一. スギ花粉症に対する代替医療による鼻粘膜ヒスタミン受容体発現への影響に関する検討. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 平成 21 年 10 月 29 日—31 日. 秋田市.
2. 松根彰志. アレルギー性鼻炎・花粉症に対する代替医療の位置づけ. 第 18 回鹿児島アレルギー懇話会. 平成 22 年 2 月 4 日. 鹿児島市.
3. 牧瀬高穂、大堀純一郎、宮之原郁代、松根彰志、黒野祐一. スギ花粉症治療としての舌下免疫療法とヒスタミン受容体発現に及ぼす影響. 第 22 回気道病態研究会. 平成 22 年 2 月 27 日. 東京都.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1

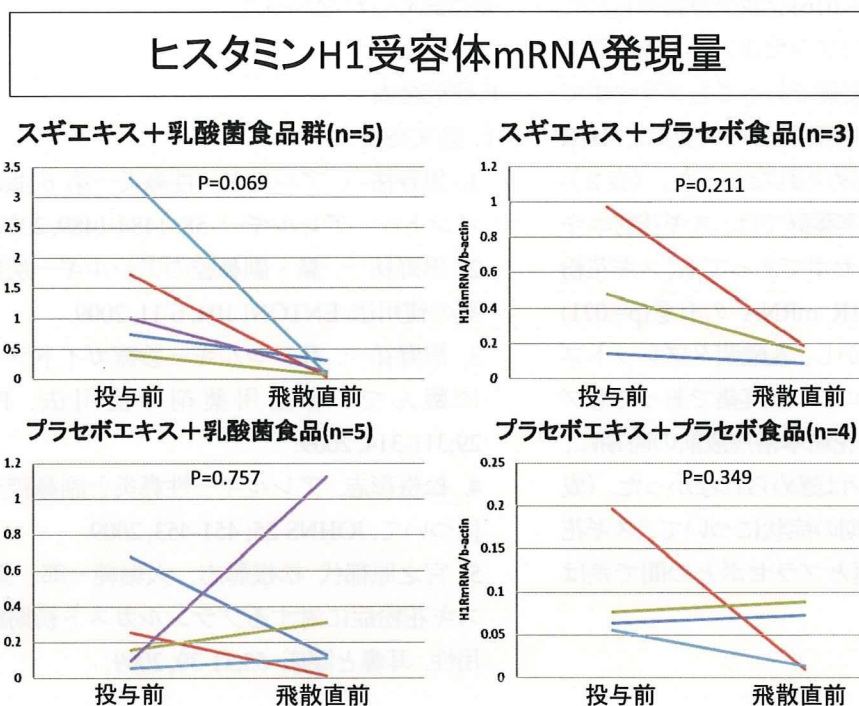


表 2

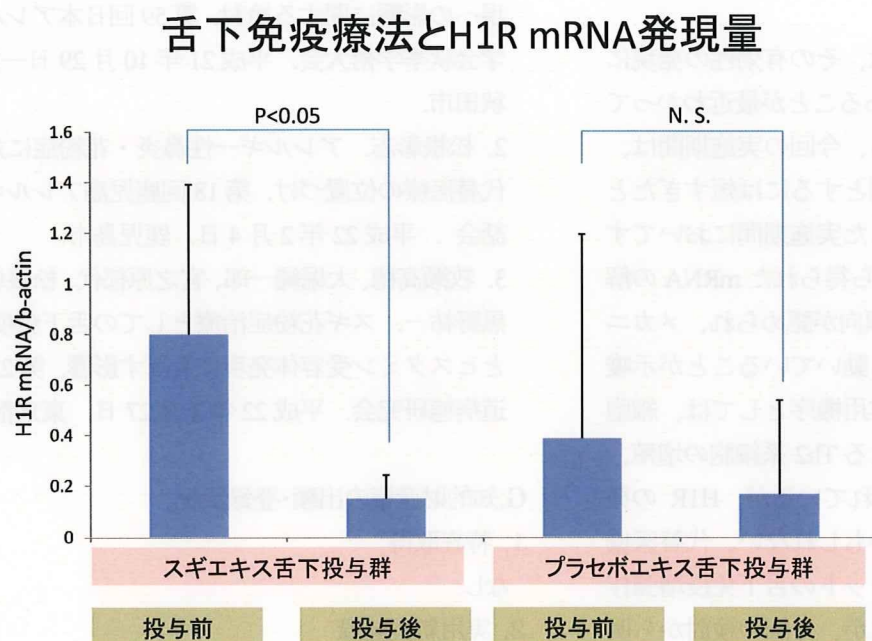
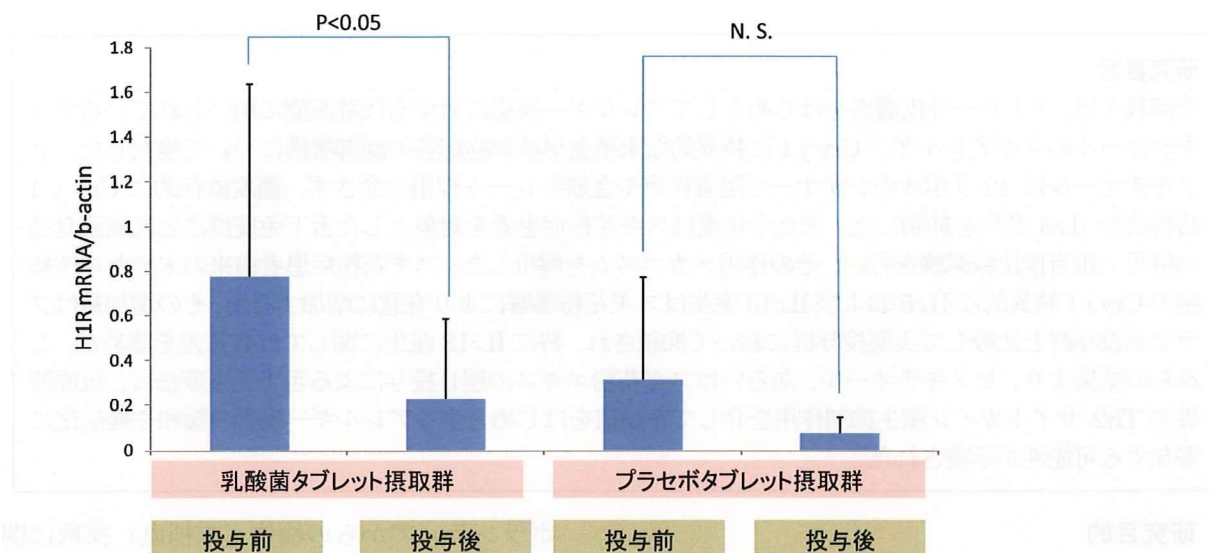


表 3

乳酸菌タブレット摂取とH1R mRNA発現量



ヒノキチオールによるスギ花粉特異的な末梢血単核細胞応答の制御と舌下免疫療法の作用メカニズムに関する検討

研究分担者 岡野 光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科准教授

研究要旨

今回我々は、アトピー性皮膚炎をはじめとしてアレルギー疾患に対する代替医療に用いられているヒノキチオールのスギアレルゲン Cry j 1 に特異的な末梢血単核細胞応答の制御機構について検討した。ヒノキチオールは 12-リポオキシゲナーゼ阻害作用や金属キレート作用を介さず、濃度依存的に Cry j 1 特異的な IL-5 産生を抑制した。また今年度はスギ花粉症患者を対象とした舌下免疫療法と乳酸菌食品の併用二重盲検比較試験を行い、その作用メカニズムを解析した。スギ花粉症患者由来の末梢血単核細胞の Cry j 1 特異的な IL-5 および IL-13 産生はスギ花粉曝露により有意に増加するが、その増加量はプラセボ投与群と比較して実薬投与群において抑制され、特に IL-13 産生に関しては有意差を認めた。これらの結果より、ヒノキチオール、あるいはスギ花粉エキスの連日投与による舌下免疫療法は、抗原特異的 Th2 サイトカイン産生抑制作用を介して花粉症をはじめとするアレルギー疾患の緩和や軽症化に寄与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

ヒノキチオールはヒノキやヒバに含有されるトロポロン誘導体のひとつであり、抗菌作用や 12-リポオキシゲナーゼ (LO) 阻害作用、金属キレート作用など多彩な生理活性を有する。アトピー性皮膚炎をはじめとしてアレルギー疾患に対する代替医療に用いられているが、その科学的有用性に関する裏付けは乏しい。また、舌下免疫療法はアナフィラキシーなどのリスクを伴う皮下免疫療法を代替しうる新規治療法として期待されているが、その作用メカニズムには不明な点が多い。今回我々は、ヒノキチオールあるいはスギ花粉エキスの連日投与による舌下免疫療法が末梢血単核細胞 (PBMC) の抗原特異的なサイトカイン産生に与える効果について検討した。

B. 研究方法

2009 年 5 月にスギ花粉症患者より PBMC を採取した。PBMC を Cry j 1 にて刺激する際に、種々の濃度のヒノキチオールあるいは 12-LO 阻害作用のある escletin や baicalein を添加した。培養 72 時間後に上清を回収し、IL-5 産生を ELISA にて測定した。またスギ花粉症患者に対して二重盲検試験にてスギ花粉エキスの連日投与による舌下免疫療法を施行した。施行前後 (2008 年 11 月および 2009 年 5 月) に PBMC を採取し、抗原特異的なサイトカイン産生を比較した。

(倫理面への配慮)

ボランティアからの検体 (末梢血) 採取に関しては、学術的な意義について十分な説明を行い、同意・協力が得られた上で採取保存する。本研究の一部は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・倫理委員会による審査を受け (スギ花粉症患者を対象とした舌下免疫療法と乳酸菌食品の併用二重盲検比較試験)、承認されている。

C. 研究結果

ヒノキチオールは濃度依存的に Cry j 1 特異的な IL-5 産生を抑制した。一方 escletin や baicalein の添加ではこの抑制作用はみられなかった。ヒノキチオールによる IL-5 産生抑制作用は Ca-EDTA、Mg-EDTA、Zn-EDTA の存在下でも示された。スギ花粉症患者 PBMC の Cry j 1 特異的な IL-5 および IL-13 産生はスギ花粉曝露により有意に増加するが、その増加量はプラセボ投与群と比較して実薬投与群において抑制され、特に IL-13 産生に関しては有意差を認めた。

D. 考察

これまでにヒノキチオールには TNF- α や NO 産生抑制作用が報告されている。今回の検討からは新たに Cry j 1 特異的な IL-5 産生抑制作用がみられ、スギ花粉症などのアレルギー疾患に対する代替医療として期待できる可能性が示された。また今回の検討からはヒノキチオールの Th2 サイトカイン産生抑制作用は 12-LO 阻害作用や金属

キレート作用を介さないことが示唆された。またスギ花粉エキスの連日投与による舌下免疫療法は投与1シーズン目よりTh2サイトカイン産生を抑制し、特に IL-13 産生の抑制が顕著であった。IL-13 は IgE 産生、粘液産生あるいは気道過敏性などに関与することが知られており、舌下免疫療法は IL-13 産生抑制を介してスギ花粉症に対して治療効果を発揮する可能性が示唆された。

E. 結論

ヒノキチオールやスギ花粉エキスの連日投与による舌下免疫療法は、抗原特異的 Th2 サイトカイン産生抑制作用を介して花粉症をはじめとするアレルギー疾患の緩和や軽症化に寄与する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okano M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Immunology* 2009. 158 (2): 164-173.
2. 岡野光博: 花粉症. ガイドライン外来診療. 2009. 364-372. (日経メディカル開発).
3. 岡野光博: 好酸球性炎症におけるエンテロトキシンの作用と PGE₂ による制御. *日鼻誌*. 2009. 48 (1): 15-17.
4. 松本亮典, 小川晃弘, 牧野琢丸, 岡野光博: 耳鼻咽喉科で経験した食物依存性運動誘発アナフィラキシー FDEIA 症例の検討. *アレルギー*. 2009. 58 (5): 548-553.
5. 岡野光博: アレルギー性鼻炎における T 細胞, 肥満細胞, 好酸球の役割について教えてください. *JOHNS*. 2009. 25 (3): 287-291.
6. 岡野光博: プロスタグランジン D₂ 代謝からみたアレルギー性鼻炎の病態と治療戦略. *臨床免疫・アレルギー科*. 2009. 51 (5): 487-493.
7. 岡野光博: 抗ヒスタミン薬. *MB ENT*. 2009. 104: 40-48.
8. 岡野光博: アレルギー性上気道炎症(アレルギー性鼻炎)の病態機序. *アレルギーの臨床*. 2009. 29 (1): 24-29.
9. 岡野光博: 発症のメカニズムと鼻炎におけるアレルギー性鼻炎の位置づけ. *アレルギーの臨床*. 2009. 29 (4): 297-301.

10. 野宮理恵, 岡野光博, 藤原田鶴子, 西崎和則: マウススギ花粉症モデルにおける CRTH2 の役割. *岡山医学会雑誌*. 2009, 121 (2): 85-90.
11. 岡野光博: スギ花粉症に対する皮下免疫療法の作用メカニズム - 共抑制分子 BTLA の関与 -. *耳鼻免疫アレルギー*. 2009. 27 (3): 243-248.
12. 岡野光博. アレルギー性鼻炎(花粉症)の QOL 障害と治療による改善〜免疫療法〜. *アレルギー・免疫*. 2009. 16 (12): 97-105.

2. 学会発表

1. 岡野光博, 檜垣貴哉, 牧原靖一郎, 野宮理恵, 春名威範, 西崎和則. スギ花粉症患者のヒノキ抗原に対する末梢血単核細胞応答-ヒノキ感作の影響-. 2009 年 6 月 5 日. 第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会(岐阜).
2. 岡野光博, 檜垣貴哉, 假谷伸, 牧原靖一郎, 西崎和則. 好酸球性副鼻腔炎症におけるエンテロトキシンの作用メカニズムの解析と PGE₂ 製剤による制御. 2009 年 10 月 3 日. 第 48 回日本鼻科学会(松江).
3. 岡野光博, 檜垣貴哉, 牧原靖一郎, 春名威範, 西崎和則. 慢性副鼻腔炎における PGE₂ による好酸球性炎症の制御. 2009 年 10 月 30 日. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会(秋田).
4. 岡野光博. 春季花粉症の病態と治療におけるヒノキ花粉のインパクト. 2009 年 10 月 30 日. 第 59 回日本アレルギー学会秋季学術大会(秋田).

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

f-MRI を用いたプラセボ効果の可視化に関する研究

研究分担者 山本 正二 千葉大学医学部附属病院 放射線部 講師

研究協力者 茶藪 英明 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教

久満美奈子 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員

研究要旨

アレルギー性鼻炎の治療評価で高い出現がみられるプラセボ効果について、functional MRI (f-MRI) 検査で客観的に測定することを目的に検討を行った。8名の被験者に「好ましい」という条件付けを行い、このうち6名で脳の賦活化がf-MRIで確認された。一方、鼻閉に関して香りを添加した点鼻血管収縮剤で爽快感を得る条件付け後に、香りの刺激のみでも爽快感を感じるようになった被験者が8名中3名みられ、このうち2名ではf-MRIで香りのみの刺激で情動領域の脳賦活化が確認された。一方、このような香りによる爽快感が得られなかった被験者では、脳賦活化は確認されなかった。

A.研究目的

鼻症状に対する治療ではプラセボ効果が高くみられ、アレルギー性鼻炎に対する薬剤の開発治験の際、プラセボ薬でも30%あるいはそれ以上の高いプラセボ効果が報告されている。鼻症状に対するプラセボ効果の高い発現機序は不明であるが、客観的測定がfunctional MRI (f-MRI:機能的核磁気共鳴画像法)で可能かどうかを検討する。

検討内容は以下の通りである。

- ①「好ましい」という個体内情動を客観的に可視化する方法の確立
- ②鼻閉改善についてプラセボ効果をモデル化する方法の確立
- ③プラセボ効果をモデル化した症例においてプラセボ効果の可視化の立証

B.研究方法

- ①f-MRIの撮影は、GE社製1.5T MRI装置を使用し、情動のON(快楽)とOFF(苦痛)条件を事前に設定し被験者に説明し、それらの状況を思考することで実施した。撮影範囲はOMlineに平行で後交連に接するスライス断面を設定。情動思考のON/OFFを交互に30秒毎に繰り返し、270秒間撮影した。
- ②プラセボ効果については薬理作用のない薬剤を投与することにより、苦痛から解放され、快楽が得られることとした。検討方法としては、血管収縮剤入

りの点鼻薬に香りを付け、鼻が良く通る体験を通じて、この点鼻薬の爽快感を学習し、その後血管収縮剤のない香り付き点鼻薬で同様な爽快感を得ることができた(実薬と区別が付かなかった)症例を抽出した。

③プラセボ効果の可視化については、血管収縮剤の入っていない香り付き生食を点鼻することで、血管収縮剤入りの点鼻薬と同等の爽快感を自覚しているプラセボモデル症例3例と爽快感を自覚しない症例5例を対象とし、同じ香料を酸素とともに鼻カヌラで鼻腔に送り込みf-MRI画像を撮影した。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)を得て行った。

C.研究結果

- ①f-MRIでは、8名のうち、6名で脳の賦活化が認められ可視化が可能であった。いずれもその部位として基底核および中脳が含まれており、交感神経が刺激されたときに活性化され、放出されるドーパミンの放出経路と一致していた。
- ②プラセボ効果については、血管収縮剤入りの点鼻薬(実薬点鼻)と同等の爽快感を得た症例が、8例中3例で認められプラセボ効果のモデルになると考えられた。

③プラセボ効果の可視化については、f-MRI で香り刺激のみでプラセボ効果を認めた3例中2例で、香り刺激で情動領域の脳賦活化が確認できた。このようなプラセボ効果が見られなかった症例では、このようなf-MRIの応答が得られなかった。

D.考察

中脳と脳幹のモノアミン系ニューロン群は、大脳基底核（淡蒼球、側座核）などに投射し情動行動の制御に関わるが、これら自身が大脳基底核→髄条→反屈束→脚間核→モノアミン系ニューロン群という経路を介した制御を受けている。今回の検討でこれらの部位がプラセボ効果でも賦活化されると推察され、f-MRI を用いることにより可視化することが可能となった。

E.結論

プラセボ効果をモデル化した症例においてプラセボ効果の「好ましい」と思う情動変化を視覚的に捉える事が出来る可能性が示された。

F.研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・山本正二. 放射線医学の観点から見たヴィジュアルイゼーション. ヴィジュアルイゼーション セミナー. 2009年10月. スウェーデン大使館.

・Akinobu Shimizu, Seiji Yamamoto. Computer-Aided Diagnosis of Autopsy Imaging Based on Computational Anatomy. The first International Symposium on the Project.2010年2月. 東京.

G.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

花粉症における QOL と気象条件との関連性の研究

研究分担者 大久保公裕 日本医科大学耳鼻咽喉科准教授
研究協力者 村山 貢司 気象業務支援センター

研究要旨

スギ花粉症は近年の疫学調査からもその有病率が増加している疾患であることは誰もが認めるところである。この有病率の増加は著しく、低年齢、高齢者での増加が顕著である。この原因の一つには飛散する花粉量の増加が挙げられ、飛散花粉量の多い地域では有病率が高いことが 2010 年に報告された (アレルギー59(1):47-54,2010)。この有病率を減らすには感作を減少させる必要があり、マスク、メガネの防御器具の使用が必要である。しかしその防御器具は気象条件でもその効果が左右される (Rhinology 43: 266-270, 2005)。そこで我々は気象条件そのものが花粉症の QOL に影響を与えている可能性を考えて 2003 年から 2009 年までの QOL データと気象条件の相関の検討を行った。この結果、JRQLQ No1 での QOL は最高気温、最低気温、平均気温、湿度、風速と逆相関し、一部最少湿度と順相関した。JRQLQ No2 の鼻・眼の症状以外ではその症状の悪化が認められ、雨量と咽頭の症状が、最高気温、最低気温、平均気温、湿度が一部の症状と逆相関した。また No1 とは逆に平均風速と順相関する項目が認められ、気象のみでも花粉症の症状を左右していることが分かった。メガネやマスクの効果は気象条件特に風速などに影響を受けるが、防御していない症例でも気象条件の影響でスギ花粉症の QOL が変化することが考えられた。

A. 研究目的

スギ花粉症を含むアレルギー性鼻炎は増加している疾患である。独協医科大学名誉教授の馬場廣太郎先生らの調査では 1998 年からの 10 年で、通年性アレルギー性鼻炎は 18.7%から 23.4%に増加し、スギ花粉症では 16.2%から 26.5%に増加している。通年性アレルギー性鼻炎では 0 から 9 歳までがここ 10 年では有病率が全体に反して減少しているのに対し、スギ花粉症の 5 - 9 歳までは 1998 年の約 2 倍に増加している。この年齢と 60 歳以上の増加率は 100%以上であり、スギ花粉症が年齢の幅の広い疾患に変化してきている構造が伺われる。

スギ花粉症ではマスク、メガネの効果が代替医療の一部としても重要であることが示唆されている。しかしこの効果は気象条件により左右されることが報告されている。しかし現状では気象条件

がスギ花粉症の患者の症状や QOL を左右する因子であることが示されていない。本研究では患者の QOL とその年の気象条件がどのような関係にあるかを検討する。

B. 研究方法

2003 年から毎年行った新宿の路上での QOL 街頭アンケートの結果とその年のスギ花粉飛散季節の気象条件との関連性をみた。2003 年から 2005 年までは日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 JRQLQ No1 を使用した。また 2006 年から 2009 年までは日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票鼻眼以外の症状 JRQLQ No2 を使用し、2 月から 4 月の気象条件 (雨量、平均気温、最高気温、最低気温、湿度、最小湿度、平均風速) は気象庁の発表したものとした。その検討には Pearson の積率相関係数を用いた。

C. 結果

花粉症の QOL に関して JRQLQ No1 のパート 2 の項目は最高気温（花粉飛散増加のため）、最低気温（粘膜過敏性のため）、平均気温（温暖な気象条件）、湿度（花粉飛散が少ない）、風速（花粉が舞い症状が増加）と逆相関し、一部最少湿度（花粉が飛びやすい）と順相関した。JRQLQ No2 の鼻・眼の症状以外ではその症状の悪化が認められ、雨量と咽頭の症状が、最高気温、最低気温、平均気温、湿度が一部の症状と逆相関した。また No1 とは逆に平均風速と順相関する項目が認められた。もちろんこれらの気象条件は花粉飛散増加減少との連動が考えられるが、花粉症の症状の増悪を左右する因子でもあることが考えられた。

D. 考察

気象条件の変動はスギの花粉の飛散パターンを変化させ、ただ単に花粉飛散が多い、少ないだけでなく長期的な症状、QOL を左右することが判明した。最高気温の上昇は花粉飛散を促進し、湿度の上昇は花粉飛散を抑制する可能性があり、症状や QOL に影響を与えているものと考えられる。

E. 結論

メガネやマスクの効果は気象条件特に風速などに影響を受けるが、防御していない症例でも気象条件の影響でスギ花粉症の QOL が変化することが考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Okubo K, Nakashima M, Miyake N, Komatsubara M, Okuda M. (2009) Comparison of fluticasone furoate and fluticasone propionate for the treatment of Japanese cedar pollinosis. *Allergy Asthma Proc.* 30:84-94.
2. Ogino S, Nagakura T, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. (2009) Re-treatment with omalizumab at one year interval for Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis is effective and well tolerated. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149:239-245.
3. Sasaki K, Okamoto Y, Yonekura S, Okawa T,

Horiguchi S, Chazono H, Hisamitsu, Sakurai D, Hanazawa T, Okubo K. (2009) Cedar and cypress pollinosis and allergic rhinitis: Quality of life effects of early intervention with leukotriene receptor antagonists. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149: 350-358.

4. Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Suematsu K, Tsubaki S, Nagakura H, Kitajima S, Gotoh M, Okubo K (2009) Validation study of the OHIO chamber in patients with Japanese Cedar pollinosis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 149:141-149.
5. Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Suematsu K, Gotoh M, Okubo K. (2009) Bepotastine besilate OD tablets suppress nasal symptoms caused by Japanese cedar pollen exposure in an artificial exposure chamber (OHIO Chamber). *Expert Opin. Pharmacother.* 10: 523-9.
6. Gotoh M, Sashihara T, Ikegami S, Yamaji T, Kino K, Orii N, Taketomo N, Okubo K. (2009) Efficacy of Oral Administration of a Heat-Killed *Lactobacillus gasseri* OLL2809 on Patients of Japanese Cedar Pollinosis with High Japanese-Cedar Pollen-Specific IgE. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 73: 90144-1-7.
7. Yonekura S, Okamoto Y, Okubo K, Okawa T, Gotoh M, Suzuki H, Kakuma T, Horiguchi S, Hanazawa T, Konno A, Okuda M. (2009) Beneficial effects of leukotriene receptor antagonists in the prevention of cedar pollinosis in a community setting. *J Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 19:195-200.
8. Yamanaka KI, Yuta A, Kakeda M, Sasaki R, Kitagawa H, Gabazza EC, Okubo K, Kurokawa I, Mizutani H. (2009) Induction of IL-10-producing regulatory T cells with TCR diversity by epitope-specific immunotherapy in pollinosis. *J Allergy Clin. Immunol.* 124:842-845.
9. 湯田厚司, 宮本由起子, 萩原仁美, 服部玲子, 大久保公裕 (2009) 小児スギ花粉症に対する

抗原特異的舌下免疫療法アレルギー. 58:

124-132.

10. 菅原一真、御厨剛史、橋本誠、大久保公裕、
山下裕司 (2009) プランルカスト水和物追加
投与の花粉症に対する短期 QOL 改善効果ア
レルギー・免疫 16: 92-98.

11. 村山貢司、馬場廣太郎、大久保公裕(2010)ス
ギ花粉症有病率の地域差について. アレルギー
ー59(1):47-54

2003~2005年

	勉強・仕事・家事の支援	精神集中不良	思考力の低下	新聞や読書の支援	記憶力の低下	運動・野外生活の支援	外出の支援	人と付き合の支援	他人と会話・電話の支援	周知の人が判る	味覚障害	倦怠感	気分が晴れない	いらいら感	寝静	生活に不満	
雨量	-0.17283	0.30728	-0.25811	0.11267	-0.01222	0.28626	-0.34565	-0.29436	0.03835	-0.02643	0.03468	0.18083	0.20177	-0.22413	-0.09333	-0.15482	-0.02994
平均気温	-0.96720	-0.97386	-0.94205	-0.90656	-0.95645	-0.97881	-0.90629	-0.92795	-0.99900	-0.99296	-0.98893	-0.98613	-0.99280	-0.95769	-0.98048	-0.97168	-0.99361
最高気温	-0.96681	-0.98181	-0.92867	-0.99996	-0.99109	-0.96574	-0.88862	-0.91307	-0.99667	-0.98739	-0.99626	-0.99817	-0.99666	-0.94029	-0.96177	-0.96196	-0.98859
最低気温	-0.96965	-0.90687	-0.99836	-0.90834	-0.95416	-0.97159	-0.99932	-0.99985	-0.93777	-0.96110	-0.93904	-0.97849	-0.96809	-0.95533	-0.99654	-0.96709	-0.95928
湿度	-0.99995	-0.87844	-0.99718	-0.95622	-0.98533	-0.88868	-0.98568	-0.99340	-0.97542	-0.98916	-0.97622	-0.93339	-0.97605	-0.99911	-0.97435	-0.99980	-0.98818
最小湿度	0.38888	0.73785	0.25545	0.68923	0.48379	0.72265	0.16331	0.21678	0.62761	0.46254	0.53438	0.64355	0.65973	0.28715	0.10631	0.95401	0.46829
平均風速	-0.96620	-0.74420	-0.99672	-0.88922	-0.94579	-0.80783	-0.99991	-0.99915	-0.92927	-0.95428	-0.93067	-0.86891	-0.85008	-0.93351	-0.99750	-0.98302	-0.95232

2006~2009年

	喉が乾く・いらいら	喉が出る	痰が出る	声が嘶れる	喉が痒い	喉が痛い	息が苦しい	匂いが強い	食べ物が不味い	口が渇く	耳が詰まる	皮膚が痒い	熱が出る	頭痛がする	針をかく
雨量	-0.64788	-0.71398	-0.75649	-0.70403	-0.69722	-0.63934	-0.52807	-0.41097	-0.58279	-0.84999	-0.43685	-0.72311	-0.44926	-0.80040	-0.71954
平均気温	-0.54601	-0.50614	-0.34036	-0.56002	-0.68265	-0.82974	-0.80919	-0.62582	-0.68007	-0.54686	-0.51278	-0.58871	-0.63857	-0.52271	-0.85461
最高気温	-0.66921	-0.61081	-0.45240	-0.65636	-0.74297	-0.84269	-0.88238	-0.80081	-0.78878	-0.56462	-0.70913	-0.66837	-0.80053	-0.60144	-0.76262
最低気温	-0.70964	-0.70334	-0.58484	-0.74334	-0.84041	-0.93695	-0.87617	-0.68031	-0.79298	-0.79023	-0.59848	-0.77428	-0.70599	-0.77649	-0.98813
湿度	-0.67637	-0.73912	-0.84229	-0.70342	-0.62118	-0.43610	-0.41353	-0.44983	-0.54939	-0.78158	-0.53435	-0.69776	-0.47369	-0.75920	-0.43079
最小湿度	-0.01633	-0.09524	-0.12887	-0.09831	-0.14792	-0.18969	-0.01180	0.22741	0.01202	-0.33671	0.23897	-0.13767	0.18262	-0.24693	-0.43965
平均風速	0.68177	0.74866	0.81730	0.82778	0.68942	0.58831	0.49952	0.44297	0.59951	0.84932	0.49391	0.73709	0.47637	0.80980	0.62315
花粉飛散量	-0.12207	-0.20507	-0.25376	-0.20171	-0.23300	-0.24463	-0.07351	0.13871	-0.07631	-0.43310	0.13480	-0.23699	0.09384	-0.34711	-0.46824

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡本 美孝	アレルギー疾患に対する代替医療の実態と効果	感染・炎症・免疫	39	163-165	2009
Yonekura S, Okamoto Y, Okawa T, Hisamitsu K, Chazono H, Kobayashi K, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T.	Effects of daily intake of Lactoacillus Paracasei strain KW3110 on Japanese cedar pollinosis	Allergy and Asthma Proceedings	30	397-405	2009
Okamoto Y, Horiguchi S, Yonekura S, Yamamoto H, Hanazawa T.	Present situation of cedar pollinosis in Japan and its immune responses	Allergology International	58	155-162	2009
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	149	350-358	2009
Suzuki Y, Hattori S, Mashimo Y, Funamizu M, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Shimojo N.	CD14 and IL4R gene polymorphisms modify the effect of day care attendance on serum IgE levels	Journal of Allergy and Clinical Immunology	123	1408-1411	2009
Takashi Fujimura, Yoshitaka Okamoto.	Antigen-Specific Immunotherapy against Allergic Rhinitis: The State of the Art	Allergology International	59	21-31	2010
岡本 美孝	スギ花粉症に対する早期介入の取り組み	耳鼻咽喉科展望	52	8-15	2009
Yamada T, Lizhong S, Takahashi N, Kubo S, Narita N, Suzuki D, Takabayashi T, Kimura Y, Fujieda S.	Poly(I:C) induces BLYS-expression of airway fibroblasts through phosphatidylinositol 3-kinase	Cytokine.		In press	2010
Kimura Y, Sugimoto C, Takabayashi T, Tanaka T, Kojima A, Narita N, Fujieda S.	Bax-gene transfer enhances apoptosis by steroid treatment in human nasal fibroblasts.	Eur Arch Otorhinolaryngol.	267	61-66	2010
Sakashita M, Hirota T, Harada M, Nakamichi R, Tsunoda T, Osawa Y, Kojima A, Okamoto M, Suzuki D, Kubo S, Imoto Y, Nakamura Y, Tamari M, Fujieda S.	Prevalence of Allergic Rhinitis and Sensitization to Common Aeroallergens in a Japanese Population.	Int Arch Allergy Immunol.	151	255-261	2009
Gotoh M, Sashihara T, Ikegami S, Yamaji T, Kino K, Orii N, Taketomo N, Okubo K.	Efficacy of Oral Administration of a Heat-Killed Lactobacillus gasseri OLL2809 on Patients of Japanese Cedar Pollinosis with High Japanese-Cedar Pollen-Specific IgE.	Biosci. Biotechnol. Biochem	73	345-352	2009
黒野 祐一	アレルギー性鼻炎-第6版改訂のポイント	アレルギー	58	1484-1489	2009
Ichihara Y, Okano M, Nishioka K, Manabe N, Ichihara N, Jitsunari F, Fujiwara T, Nishiaki K.	Aging Esacerbates Restraint Stress-Induced Inhibition of Antigen-Specific Antibody Production in Mice	Allergology International	58	119-124	2009

アレルギー疾患に対する 代替医療の実態と効果

* 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学

岡本美孝

はじめに

代替医療の定義は必ずしも統一されていないが、「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で、その多くのものは作用機序が科学的には検証されていないもの」と考えられている。国内での代替医療に関する実態調査は少ない。米国では国民の40～60%が何らかの代替医療を受けているとされ、代替医療に年間200億ドル以上が費やされており、有効性、問題点、経済効果、民族・文化の影響など科学的な代替医療の研究のため代替医療研究の国立機関(NCCAM; National Institute of Health's Nation Cen-

ter for Complimentary and Alternative Medicine)が設立されている。

今回、平成19年度から厚生労働省科学研究補助金事業として始まったアレルギー疾患における代替医療の班研究の取り組みも含めて、これまで国内で行われている代替医療の実態調査を中心に有効性に関する評価、今後の展望について報告する。

1. 代替医療の実態調査

実態調査には研究班で作成した統一したアンケート用紙を用いて、代替医療の経験の有無、その内容、効果、使った期間、費用、副作用はなかったか、なぜ代替医療

を行ったのか、その代替医療の情報の手先、担当の医師への代替医療の相談の有無と、相談した医師の反応などについて調査を行った(表1)。

対象はさまざまなアレルギー疾患で来院した千葉県の病院、診療所の成人患者、同様に小児は北海道と千葉県で医療機関を受診したさまざまな小児アレルギー患者、全国各地の96施設の病院や診療所を受診したアレルギー性鼻炎患者、一般住民対象のアレルギー検診参加者、学校検診や三歳児検診での保護者、インターネットを用いたアレルギーの調査に参加した患者、アレルギー疾患の市民公開講座参加者で、これまでに約25,000人を対象に行われた(表2)。

表1 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

表2 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、秋田、山梨、岡山、鹿児島、三重、福井)	6,679名
・同一地域での6年前との比較(山梨)	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