

月 1-3 日、京都

32. 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
33. 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
34. 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
35. 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

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の現状調査と代替療法としての乳酸菌の樹状細胞に対する作用、鼻スチーム療法の効果および日本茶の抗アレルギー作用に関する基礎的研究

研究分担者	増山 敬祐	山梨大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
研究協力者	松崎 全成	山梨大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科	准教授
	松岡 伴和	山梨大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
	高橋 吾郎	山梨大学医学部耳鼻咽喉科・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	教授

研究要旨

医療機関を受診しているスギ花粉症患者を対象に代替医療に関する調査を実施し、6年前のデータと比較検討したところ、近年の傾向としてプロバイオティクス、にがり、サプリメントの経験者が増えていた。その効果については‘不明’が半数であった。次に、代替療法として近年増加が認められる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)に対する作用の検討においては、乳酸菌は患者DC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、有効と評価が高かっ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プレミナリーな検討をしたところ、20℃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、以前より人気の高いお茶、その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、EGCGにより鼻アレルギー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。これら代替医療の基礎的検討は十分とは言えないが、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。ま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追加して詳細なデータを蓄積する必要があると思われる。最後に、日本茶の成分であるEGCGの抗アレルギー作用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課題である。

A. 研究目的

健康ブームを反映しスギ花粉症に対する代替医療に関しては、テレビや雑誌などマスメディアの影響あるいはインターネットの普及に伴い、多くの患者が試していることが予想される。代替医療の効果については科学的な証拠に乏しいが、2006年には民間療法としてスギ花粉カプセルを内服した花粉症患者が運動後にアナフィラキシーショックを起こし、改めて代替医療に関する世間の注目が集まった。しかしながら、実際どれくらいの花粉症患者がどんな代替医療を試行しているのかその実態は不明である。

我々は2000年にスギ花粉症を対象に代替医療に関するアンケート調査を行った。今回、同様の調査を再度行い、花粉症に対する代替医療の試行頻度の変化や内容の推移について検討を加え、花粉症に対する代替医療の実態解明を研究目的とした。

次に、代替医療で近年増加している乳酸菌、有効と答える方が多い鼻スチーム療法、さらに以前から人気の高い日本茶について基礎的検討を行った。まず乳酸菌のアレルギーに対する効果を明らかにするために、免疫調節作用についてスギ花粉症患者の末

梢血由来樹状細胞(DC)の分化に及ぼす影響を検討した。さらに、乳酸菌で刺激したDCによる末梢血単核球(PBMC)の反応変化について検討した。

また、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。実際の機器では43℃設定（吸入温度は37℃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より低い温度で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. 研究方法

2006年のスギ・ヒノキ花粉症シーズンに、山梨県内の診療所7施設を受診した花粉症患者を対象にアンケート調査を実施した。アンケートの内容は以下の通りである。

性別：男・女 年齢：__才 記入日：__月__日

- 1) 今年はいつごろからスギ花粉症の症状がでましたか?
- 2) 今年はずでに、なんらかの花粉症治療の薬を使用しましたか?
- 3) 現在の症状と程度はどうですか?
- 4) 今までに花粉症に対する民間療法・健康食品をためたことのある方は、その内容と効果を教えてください。(複数回答可。何でも結構です。)

基礎的検討:

(1) 同意の得られたスギ花粉症患者より 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、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 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℃ と 20℃ 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。

(倫理面への配慮)

アンケート調査およびヒトを用いた基礎的検討に関しては山梨大学医学部倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を試験参加者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、試験参加希望者の自由意志による試験への参加について同意を文書で受け取った。同意説明書には予期される副作用と効果、試験への参加は任意であることと同意しない場合ことをもって不利益な対応は受けないこと、参加の同意はいつでも撤回できること、試験に伴う補償の有無、個人情報の取扱いと関連する手続きなどの内容が含まれている。

C. 研究結果

2006 年のスギ・ヒノキ花粉症シーズンに 1329 名の花粉症患者より回答を得た。このうち代替医療の試行経験ありは 379 名 (28.5%)、平均年齢 33.3 歳、男女比は 1:1.2 であった。2000 年は 1617 名より回答を得、代替医療経験者は 314 名 (19.4%)、平均年齢 37.7%、男女比 1:2.3 であった。2000 年と比較し 2006 年は、代替医療経験者が増加し特に男性が増えていた。年齢別では、男性は両年ともに 30 代にピークがあったが、2006 年では 60 代以上の割合も増

えていた。女性は 2000 年には 60 代以上の割合が多かったが、2006 年のピークは 40 代であった。

2006 年の代替医療の内容について上位 10 項目を表 1 に示す。

表 1 2006 年代替医療の内容 (1~10 位)

順位: 代替医療経験者数 (2000 年の数と順位)

1 位:	甜茶	172	↑ (104 名、2 位)
2 位:	プロバイオティクス (ヨーグルト・乳酸菌等)	104	↑ (20 位圏外)
3 位:	にがり	42	↑ (20 位圏外)
4 位:	シソ系 (ジュース・シソ油等)	41	↑ (13 名、18 位)
5 位:	鼻内洗浄	34	↓ (33 名、4 位)
6 位:	シジュウム茶	30	↑ (9 名、10 位)
7 位:	サプリメント (CoQ10・DHA 等)	27	↑ (20 位圏外)
8 位:	スギ・花粉系 (スギ茶・花粉エキス等)	21	↑ (2 名、16 位)
9 位:	市販の漢方薬	14	↓ (136 名、1 位)
10 位:	鼻スチーム療法	12	↓ (67 名、3 位)

2000 年は、1 位市販の漢方、2 位甜茶、3 位鼻スチーム療法、4 位鼻内洗浄、5 位クロレラであった。2006 年は、甜茶が 1 位であり 2000 年同様人気が高かった。2 位のプロバイオティクス (ヨーグルト・乳酸菌等) や 3 位のにがり、7 位のサプリメント (CoQ10・DHA 等) は前回は 20 位圏外であった。効果については、鼻内洗浄や鼻スチーム療法は“効果がある”と答えた方が 40%以上であったが、それ以外については 10~30%程度であった。ほとんどの代替医療について約半数の方が“効果不明”と回答した。

基礎的検討:

(1) 乳酸菌により DC の種々の表面抗原の発現が増強され、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 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℃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 時間ではほぼ誘発前の状態まで回復した。また、20℃冷氣吸入では、

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

2006年の花粉症シーズン中に医療機関を訪れた患者の約3割が代替医療の経験があった。一方、6年前の調査ではその割合は約2割であり代替医療経験者は若干増加傾向にある。代替医療の内容に関しては、プロバイオティクス、にがり、サプリメントなどの経験者が6年前と比べ上位を占めた。ひとつの理由として、マスメディアによるコマーシャルなどが患者の商品購買の動向に影響を与えているのかもしれない。一方、患者による代替医療の効果に対する評価は、‘効果あり’と答えた者が10~30%程度で、ほとんどの代替療法について約半数の方が‘効果不明’と回答しており、必ずしも代替医療の効果が高いと感じている訳ではないことが示唆された。

今回の調査の問題点は医療機関を受診した花粉症患者が対象であったことである。彼らは代替医療に満足できず医療機関を受診している可能性もあり、逆に代替医療に満足している患者は医療機関を受診していない可能性もある。今後は医療機関未受診者にも対象を広げ調査する必要がある。

基礎的検討では、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。冷氣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と考えている。また、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示唆され、抗ヒスタミン薬による初期療法の機序の説明になるかもしれない。

E. 結論

花粉症に対する代替医療の実態を明らかにするためには、医療機関を受診している花粉症患者の医療

機関の治療と代替医療に対する満足度調査に加え、医療機関未受診の花粉症患者の実態調査（重症度やQOL、OTCや代替療法の内容やそれらに対する満足度調査など）が必要である。

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推察される。鼻スチーム療法による冷氣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詳細な検討が必要である。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詳細な検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

増山敬祐:治療薬の基礎知識 鼻噴霧用ステロイド薬、鼻アレルギーフロンティア 8(1): 9-18, 2008.

増山敬祐、高橋吾郎、他:季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたフルチカゾンプロピオン酸エステル(フルナーゼ)点鼻液とセチリジン塩酸塩(ジルテック)との併用療法の検討. アレルギー・免疫 15(2): 202-218, 2008.

増山敬祐:花粉症の治療 薬物療法. 日本医師会雑誌 136(10): 1981-1984, 2008.

増山敬祐:抗原特異的免疫療法. 耳鼻展望 50(6): 396-403, 2007.

高橋吾郎、松崎全成、増山敬祐、他:スギ花粉症に対する民間療法について 2006年患者アンケート調査から. 耳鼻免疫アレルギー 25(2): 226-227, 2007.

高橋吾郎、松崎全成、増山敬祐、他:スギ花粉症に対する医師の薬剤処方パターンに関する質問票調査. 耳鼻免疫アレルギー 25(2): 205-206, 2007.

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

遠藤周一郎, 増山敬祐, 他: インターネットを用いた難聴支援システムの試みー慢性疾患支援システム研究会の紹介ー. 第 24 回日本耳鼻咽喉科学会山梨県地方部会学術集会, 2007.

宮田正則, 増山敬祐, 他: アレルギー性鼻炎マウスモデルにおける TSLP の発現. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2007.

増山敬祐, 松崎全成, 他: 気管支喘息に対応する鼻・副鼻腔疾患. 第 57 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2007.

初鹿恭介, 宮田正則, 増山敬祐, 他: アレルギー性鼻炎マウスモデルにおけるリモデリング成立機序についての検討. 第 46 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2007.

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.

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

秋田県におけるアレルギー疾患に対する代替医療の実態調査に関する研究

研究分担者 石川 和夫 秋田大学医学部感覚器学講座耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野 教授
研究協力者 本田 耕平 秋田大学医学部感覚器学講座耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野 准教授
伊藤 永子 秋田大学医学部感覚器学講座耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野 助手

研究要旨

アンケート調査による秋田県の代替医療の実態を検討した。対象は、病院を受診した患者 814 名、医療機関を受診していない一般患者 347 名、計 1161 名であった。代替医療を行ったことがある患者は全体で 285 名（24.5%）、病院受診者で 23.4%、一般患者では 26.8%であった。主な代替医療の種類はヨーグルトが 82 名と最も多く次いで甜茶 45 名、漢方薬 43 名、温泉（入浴療法）43 名、プロポリス 38 名、シソ 37 名、鼻スチーム療法 30 名、スギ花粉飴 27 名、ドクダミ茶 25 名、青汁 18 名、クロレラ 18 名、ミントガム 17 名、ハーブ茶 16 名、鍼 16 名の順であった。代表的な治療について効果があったと評価した割合はプロポリス 43.3%、温泉（入浴療法）41.7%、漢方薬 38.2%、甜茶 29.0%、ヨーグルト 28.8%であった。患者は副作用が少ない治療を望み代替医療を施行している傾向がありアレルギー性疾患に対して今後も代替医療がますます増加していく可能性がある。食品などの場合、薬物療法と異なり発症前に低年齢から長期に与えることも可能でありアレルギー性疾患の感作、発症予防の点からも有用となる可能性を持っている。

A. 研究目的

近年アレルギー性疾患の罹患率の上昇や低年齢化が社会的な問題となっている。とりわけ花粉症は自然寛解が望めず大きな問題となっている。現在の治療の中心は薬物療法であるが効果や医療経済性の面で十分とはいえない。一方、従来から健康食品、ビタミン療法、ハーブ療法、精神療法など多くの代替医療が存在し、近年の高度情報化によりこれらの代替医療を求める患者が急増している。しかし、従来から通常の医療行為の中では、代替医療は非科学的で有用性が不明、標準的治療の妨げになっている、無駄な費用負担、などと否定されてきた。本研究では、秋田県の代替医療の実態解明から代替医療の問題点を改めて明らかにすると同時に、代替医療が有用性を持つ可能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検討する。

B. 方法

主にアレルギー性鼻炎により当科又は関連病院の耳鼻咽喉科を受診したアレルギー患者にアンケート用紙を用いた調査を行った。また

医療機関を受診していない当大学や病院の職員、職員の家族、学生、を中心とした一般の患者も対象に調査した。代替医療を行っている患者の割合、代替医療の内容、効果、副作用の有無、代替医療を行った理由、費用などについて検討した。

（倫理面への配慮）

個人情報の管理には十分な配慮を行い、アンケート調査には同意を得て実施された。

C. 結果

対象は、年齢 1 歳から 85 歳（平均 39.7 歳）の計 1161 人。男女比は男性 42.7%、女性 57.3%と女性がやや多かった。病院を受診した患者が 814 名、一般患者が 347 名であった。代替医療を行ったことがある患者は全体で 1161 名中 285 名（24.5%）、病院受診者で 23.4%、一般患者では 26.8%であり医療機関受診者よりも一般の患者の方がやや多い傾向にあった（図 1）。年代別代替医療施行率をみると 10 歳未満が 9.3%、10 歳代が 18.0%、20 歳代が 28.3%、30 歳代が 30.8%、40 歳代が 30.4%、50 歳代が 28.3%、60 歳代が 24.5%、70 歳代が 18.6%と小児では比確

定施行率が少なかったが幅広い年齢層で行われていた(図2)。どのような疾患に対して行ったか検討したところ花粉症が132名と最も多く、通年性アレルギー性鼻炎99名、全体として体質改善のため87名、アトピー性皮膚炎50名、喘息47名、食物アレルギー12名であった。主な代替医療の種類はヨーグルトが82名と最も多く次いで甜茶45名、温泉(入浴療法)43名、漢方薬43名、プロポリス38名、シソ37名、鼻スチーム療法30名、スギ花粉飴27名、ドクダミ茶25名、青汁18名、クロレラ18名、ミントガム17名、ハーブ茶16名、鍼16名の順であった(図3)。効果の面では、全体で非常に効果があったが16.5%、少しあったが26.3%であった(図4)。代表的な治療について効果があったと評価した割合はプロポリス43.3%、温泉(入浴療法)41.7%、漢方薬38.2%、ヨーグルト28.8%、甜茶29.0%であった。副作用の発生率は3.8%であった。代替医療を行った主な理由については、副作用がなく治療ができるため116名、医師にかかるのが面倒59名、医師からの治療の効果が少ないため49名、安く購入できるため45名であった。代替医療をどのようにして知ったかについては、家族・友人からが最も多く116名、テレビ・新聞68名、健康関連の雑誌65名、インターネット20名、医師から17名の順であった。代替医療を医師に話したことがあると答えた患者は21.5%であった。そのときの医師の反応は、やめるように言われたが7.2%、特になしが69.1%、継続をすすめられたが23.6%であった。これまでの代替医療に費やした費用は、千円~1万円未満が37.0%、1万円~10万円未満が30.3%、0円~千円未満14.3%、不明10.5%、10万円以上7.6%であった。

D. 考察

患者は副作用が少ない治療を望み代替医療を施行している傾向がありアレルギー性疾患に対して今後も代替医療がますます増加していく可能性がある。食品などの場合、薬物療法と異なり発症前に低年齢から長期に与えることも可能でありアレルギー性疾患の感作、発症予防の点からも有用である可能性を持っている。しかし代替医療の有効性については科学的評価されているものが少なく安全性が

危惧されているものも存在する。作用機序についての科学的検討や、盲検試験での客観的効果判定が必要であると考えられる。

E. 結論

秋田県では約25%のアレルギー患者が代替医療を行っており、有用性や作用機序についての科学的検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Naoko Fukui, Kohei Honda, Eiko Ito and Kazuo Ishikawa : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Negatively Regulates Allergic Rhinitis in Mice. *Allergol Int.* 58 247-253, 2009

Yamauchi K, Tamura G, Akasaka T, Chiba T, Honda K, Kishi M, Kobayashi H, Kuronuma T, Matsubara A, Morikawa T, Ogawa H, Ohta N, Okada M, Sasaki M, Saito J, Sano K, Satoh M, Shibata Y, Takahashi Y, Takanashi S, Inoue H. : Analysis of the comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis by questionnaire in 10,009 patients. *Allergol Int.* 58, 55-61, 2009

本田耕平：アレルギー炎症と好酸球 up-to-date. 岡本美孝(編)、上気道アレルギー疾患研究—最近の進歩から、医歯薬出版、p23-28、2007.

本田耕平：アレルギー相談室；授乳中の花粉症治療の注意点．アレルギーの臨床 27 (11) 62、2007.

本田耕平、石川和夫：アレルギー性鼻炎と好酸球。アレルギー・免疫 14 (8) 1086-1092、2007.

本田耕平、石川和夫：抗ヒスタミン薬。アレルギーの臨床 27 (7) 505-509、2007.

本田耕平：効果的なヒスタミンH1拮抗薬の使い方。アレルギーの臨床 28 (6) 439-444、2008

本田耕平：鼻アレルギーの自然経過と治療のエンドポイント。アレルギー・免疫 16 (4) 82-87、2009

本田耕平：小児アレルギー性鼻炎の長期予後。臨床免疫・アレルギー科、52 (3) 326-330、2009

本田耕平：化学伝達物質遊離抑制薬. ENTONI 104
33-38、2009

2.学会発表

Honda K, Fukui N, Ito E, Ishikawa K: Long-term clinical efficacy of house dust immunotherapy for allergic rhinitis in children: a twenty-year follow up study. The 9th Japan-Taiwan Conference in Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (Sendai, 2007)

Naoko Fukui, Kohei Honda, Eiko Ito, Kazuo Ishikawa: Peroxisome proliferator-activated receptor γ negatively regulates allergic rhinitis in mice. 6th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery (Vienna, 2007)

千葉敏彦(仙台市立病院 耳鼻咽喉科), 松原篤, 佐藤護人, 本田耕平, 大田伸男, 小川洋：東北地区におけるアレルギー性鼻炎患者実態調査報告 気管支喘息との関連、第46回日本鼻科学会総会、宇都宮、2007

福井奈緒子、本田耕平、伊藤永子、石川和夫：鼻アレルギーマウスにおける PPAR γ の炎症制御作用：第19回日本アレルギー学会春季臨床大会、横浜、2007

福井奈緒子、伊藤永子、本田耕平、石川和夫：鼻アレルギーマウスモデルにおける PPAR γ の炎症制御作用：第25回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、甲府、2007

本田耕平、福井奈緒子、伊藤永子、石川和夫：小児アレルギー性鼻炎患者の長期予後についての検討、第58回日本アレルギー学会秋季学術大会、シンポジウム 東京、2008

鼻アレルギーマウスモデルにおける PPAR γ の炎症制御作用：福井奈緒子、伊藤永子、本田耕平、石川和夫、第109回日本耳鼻咽喉科学会総会、大阪、2008

本田耕平、伊藤永子、福井奈緒子、石川和夫：秋田県におけるアレルギー性鼻炎に対する代替医療実態調査、第42回東北アレルギー懇話会、山形、2008

浅香力、本田耕平、伊藤永子、石川和夫、荻原順一：鼻ポリープにおける PPAR γ の発現、第59回日本アレルギー学会秋季学術大会、秋田、2009

H. 知的財産権の出願・登録状況
予定なし。

図1 代替医療を行っている患者割合

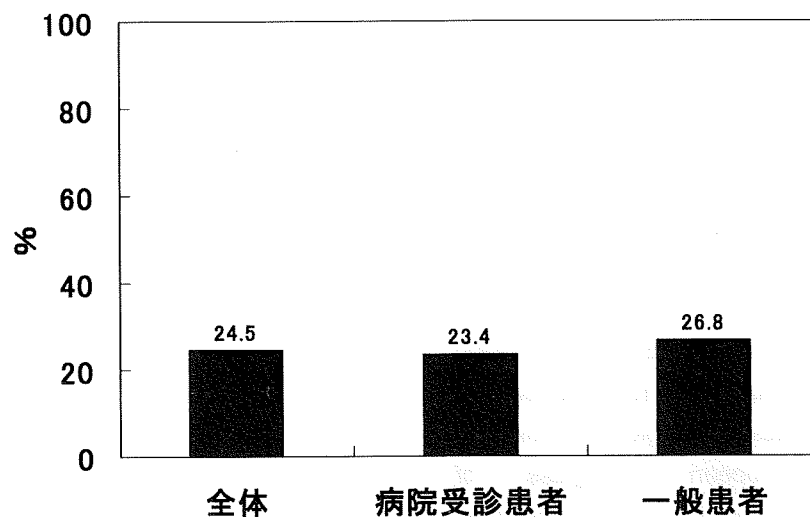


図2 年代別代替医療施行率

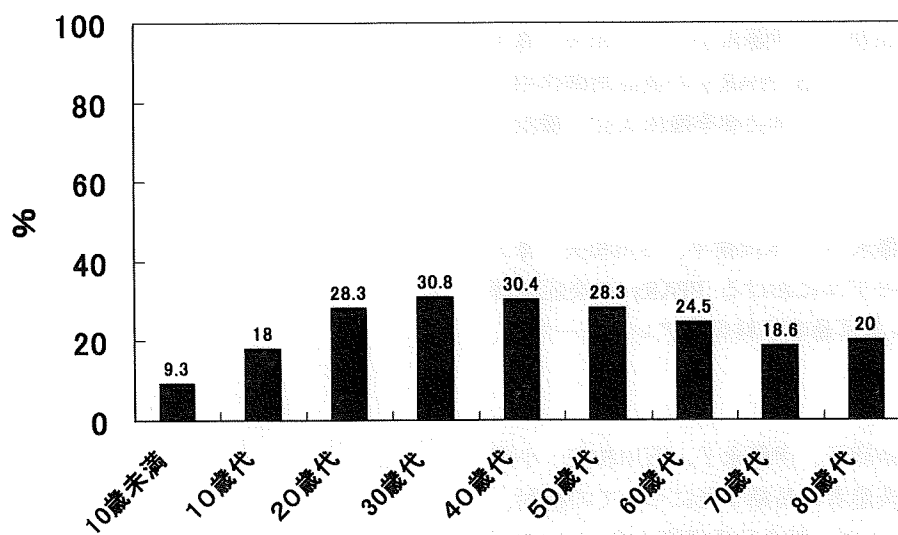


図3 主な代替医療の種類

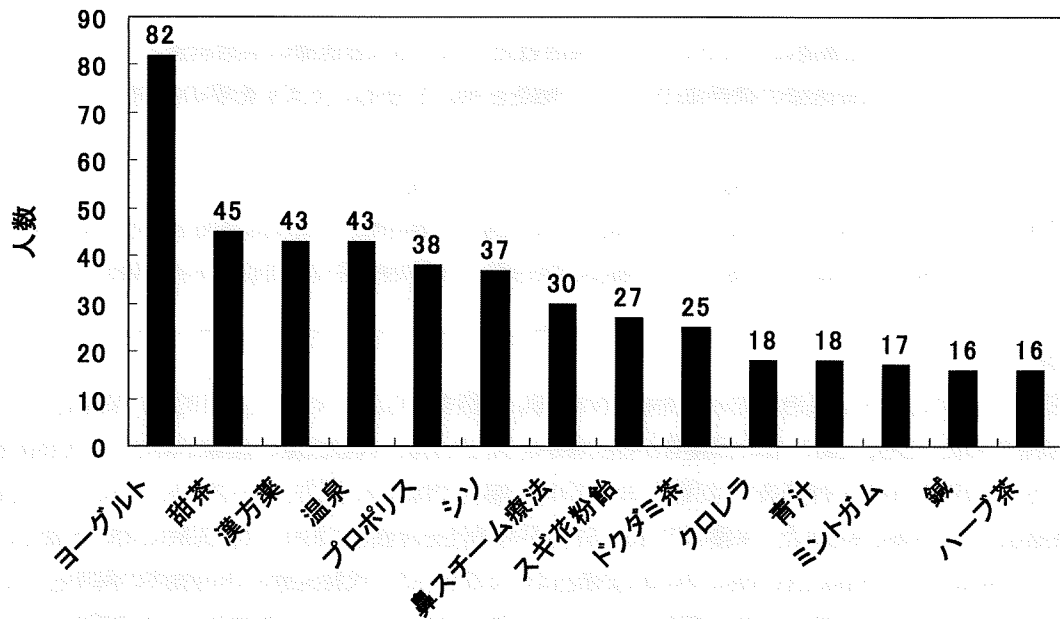
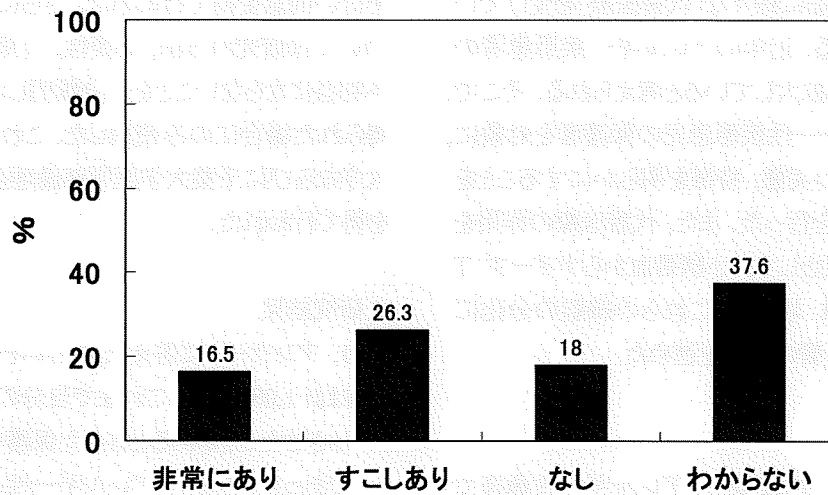


図4 代替医療の効果



北海道の小児アレルギー疾患患者における代替医療の実態調査と
代替医療の臍帯血のナイーブ細胞を用いた分化に及ぼす影響の検討

研究分担者: 堤 裕幸 札幌医科大学医学部小児科学 教授

研究協力者: 稲嶺 絢子 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 産学官連携研究員

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

研究要旨

北海道の小児アレルギー疾患患者の代替医療の実態、特徴を明らかにすることを目的に、保護者を対象にアンケート調査を行ったところ、1,087名の保護者から回答があり、13.4%に代替医療の経験があった。代替医療の内容は様々であったがアレルギー性鼻炎では甜茶、ヨーグルト、喘息ではシソ、漢方、ヨーグルト、アトピー性皮膚炎では温泉入浴療法、シソが多くみられた。保護者の40~57%が有効性を評価しており、代替医療に用いた費用は56%が1万円以上、さらに10万円以上も9%にみられ安価とはいえなかった。代替医療の作用機序の解明を目的として、ヒト臍帯血からT細胞、樹状細胞を分離、増殖させ、これらの細胞の分化に及ぼす乳酸菌などの影響について検討が進んでいる。

A.研究目的

アレルギー性疾患の患者さんは、医療機関で医師から受ける通常の診療とは別に様々な「代替医療」を受けていることが指摘されている。近年のアレルギー疾患患者の増加と共に代替医療も拡大していると考えられる。そこで、北海道の小児アレルギー性疾患患者の保護者を対象に、北海道での代替医療の実態、特徴を明らかにすることを目的にアンケート調査を行った。また、代替医療の作用を明らかにすることを目的として、ヒト臍帯血からナイーブT細胞、樹状細胞を分離、培養し、これらの細胞の分化に及ぼす乳酸菌などの影響の検討を進めた。

B.研究方法

1. 小児喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎で通院中の患者の保護者を対象に、今回の研究班で作成したアンケート用紙を用いて代替医療に関するアンケート調査を行った。
2. 札幌医科大学及び関連病院で得られた臍帯血からCD34陽性細胞、CD3陽性細胞を分離し、これらの分化について各種サイトカイン添加後FACSにより解析を行った。

(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アンケート調査では保護者に十分な説明を行い同意を得て行われた。さらに提供される臍帯血については研究の方法、必要性、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、本人から同意の得られた場合にのみ使用した。これらの検討は札幌医科大学ならびに千葉大学医学部倫理委員会に申請し、許可を得て行われた。

C.研究結果

1. アンケートに答えたアレルギー疾患患者の保護者は計1,087名で、これまで自分の子供に代替医療を受けさせたことがあると答えた保護者は153名(13.4%)であった。このうちアレルギー性鼻炎患者は33名で内容は様々であったが甜茶(24%)、ヨーグルト(15%)、シソ(12%)、気功(9%)、アロエ(6%)、鍼(6%)が比較的多かった。その他、乳酸菌錠剤、漢方(医師の処方によらない)、クロレラ、ハーブ茶、アロマテラピー、鼻スチーム療法がみられた。小児喘息患者は49名で使用されていたが、シソ(19%)、漢方(12%)、ヨーグルト(10%)、温泉入浴療法・アロマテラピー・鍼(それぞれ8%)、甜茶・ハーブ茶(それぞれ6%)、その他、青汁、気功、ホメオパシー、はちみつ大根など非常に多彩なものがみられた。アトピー性皮膚炎患者は71

名で温泉入浴療法(41%), シソ(11%), アロエ(10%), 漢方(9%), 乳酸菌錠剤, プロポリス(それぞれ7%), アロマテラピー(6%), 青汁(5%), その他情動水, 波動水, ホメオパシー, クマの油, 馬油, ヨーグルトなどやはり多彩であった。最も長期間行った代替医療の効果についての保護者の評価は, 効果あり, あるいは少しありは, 喘息で 40%, アレルギー性鼻炎で 41%, アトピー性皮膚炎で 57%であったが, 効果なし, 不明もそれぞれ60%, 59%, 41%であった。代替医療に用いた費用は 1 万円以上が 56%, 10 万円以上も 9%にみられた。

2. 臍帯血より分離した CD34 陽性細胞を各種サイトカイン存在下に培養したところ, GM-CSF, IL-4 存在下に効率良く, HLA-RDR, CD11C, CD86, CD80 強陽性の成熟樹状細胞(DC)に分化することが確認された。乳酸菌や LPS 存在下の DC1, DC2 への分化, Th0 細胞の Th1, Th2 細胞への分化の影響について検討を進めている。

D. 考察

小児アレルギー疾患に対して様々な代替医療が行われていたが, アレルギー性鼻炎に対しては甜茶, ヨーグルト, シソ, 喘息に対してはシソ, 漢方, ヨーグルト, アトピー性皮膚炎に対しては温泉入浴療法, シソ, アロエが多くみられた。特にアトピー性皮膚炎に対しては温泉入浴療法が目立った。また, 費用は 56%で 1 万円以上, 10 万円以上も 9%にみられ, 決して安価とはいえない。

代替医療に対する科学的検討としてナイーブな樹状細胞, T 細胞に対する影響の検討を進めている。効率良く成熟, 分化をはかる方法を明らかにし, 現在, 乳酸菌などの影響の検討を計画している。

E. 結論

北海道の小児アレルギー疾患患児に対する代替医療の実態をアンケートにより調査し, 約13%の患児が様々な治療を受けていた。臍帯血から分離した樹状細胞, T 細胞への代替医療の影響について検討が進んでいる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

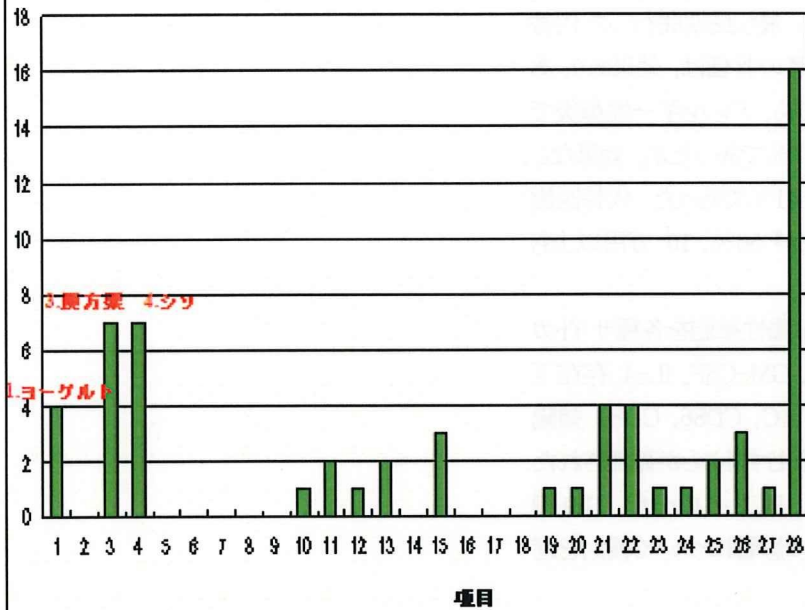
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

喘息(北海道小児)

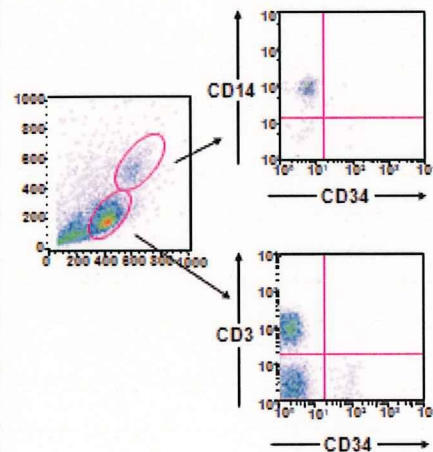
回答数



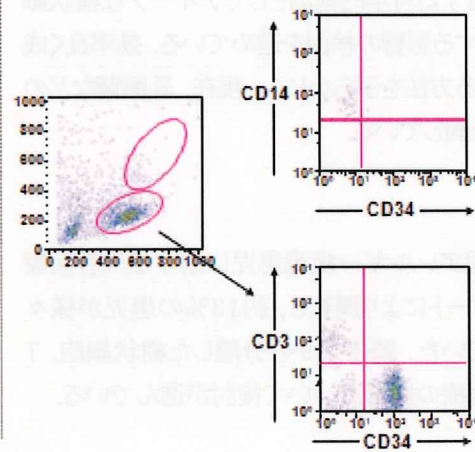
1. ヨーグルト
2. 乳酸菌錠剤
3. 腹方薬
4. シソ
5. プロポリス
6. クロレラ
7. スギ花粉飴
8. 花粉グミ
9. モントガム
10. アロエ
11. 青汁
12. 蕎麦
13. シシユウム茶
14. キムマネ茶
15. ハーブ茶
16. ドクダミ茶
17. ペにふうぎ茶
18. 柿の葉茶
19. 鼻スチーム療法
20. シシユウム入浴剤
21. 星屋(入浴療法)
22. アロマテラピー
23. 気功
24. 経絡水
25. 波動水
26. 鍼
27. 灸
28. その他

Human Umbilical Cord Blood Stem cell

BEFORE MACS



AFTER MACS (positive for CD34)



CD34陽性幹細胞の単離・増殖

Ⅱ．研究成果の刊行に関する一覧表

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
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
Yonekura S, Okamoto Y, Okawa T, Hisamitsu K, Chazono H, Kobayashi K, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T.	Effects of daily intake of Lactococcus 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
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
塩原哲夫、下条直樹、岡本美孝	アレルギー疾患に対する代替医療	Q&A でわかるアレルギー疾患	4	363-378	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	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
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
Inoue H, Mashimo Y, Funamizu M, Shimojo N, Hasegawa K, Hirota T, Doi S, Kameda M, Miyatake A, Kohno Y, Okamoto Y, Tamari M, Hara A, Suzuki Y	Association study of the C3 gene with adult and childhood asthma	Journal of Human Genetics	53	728-738	2008
Horiguchi,S., Matsuoka,Y., Okamoto,Y., Sakurai,D., Kobayashi,K.,Chazono,H.,Hanazawa,T.,Tanaka,Y.	Migration of tumor antigen-pulsed dendritic cells after mucosal administration in the human upper respiratory tract.	Journal Clinical Immunology	27	598-604	2007
Uchida,T., Horiguchi,S., Tanaka,Y., Yamamoto,H., Kunii,N.,Motohashi,S.,Taniguchi,M.,Nakayama,T.,Okamoto,Y.	Phase 1 study of a-galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells administration to the nasal submucosa in unresectable or recurrent head and neck cancer.	Cancer Immunology and Immunotherapy	57	337-345	2008

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	上気道の粘膜免疫：基礎から臨床へ	耳鼻咽喉頭	81	887-896	2009
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
岡本 美孝	トピックス2 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
Takashi Fujimura, Yoshitaka Okamoto.	Antigen-Specific Immunotherapy against Allergic Rhinitis: The State of the Art	Allergology International	59	21-31	2010
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.	Europenn Archives of Otorhinolaryngology	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.	International Archives of Allergy and Immunology	151	255-261	2009
Okano M.	Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis.	Clinical and Experimental Immunology	158	164-173	2009
Nomiya R, Okano M, Fujiwara T, Maeda M, Kimura Y, Kino K, Yokoyama M, Hirai H, Nagata K, Hara T, Nishizaki K, Nakamura M.	CRTH2 plays an essential role in the pathophysiology of Cry j 1-induced pollinosis in mice.	Journal of Immunology	180	5680-5688	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 B and T lymphocyte attenuator, a co-inhibitory molecule, in allergic rhinitis.	Clinical and Experimental Allergy	38	1891-1900	2008
Sugata Y, Okano M, et al.	Histamine H4 receptor agonists have more activities than H4 agonism in antigen-specific human T cell responses.	Immunology	21	266-275	2007
Campos E, Shimojo N, Aoyagi M, Kohno Y.	Differential effects of TNF-alpha and IL-12 on IPP-stimulated IFN-gamma production by cord blood Vgamma9 Tcells .	Immunology	127	171-177	2009
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.	Journal of Experimental Medicine	205	1109-1120	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirahara, K., Yamashita, M., Iwamura, C., Shinoda, K., Hasegawa, A., Yoshizawa, H., Koseki, H., Gejyo, F., and Nakayama, T.:	Repressor of GATA regulates T _H 2-driven allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness.	Journal of Allergy and Clinical Immunology	122	512-520	2008
Miki, H. T., Hasegawa, A., Iwamura, C., Shinoda, K., Tofukuji, S., Watanabe, Y., Hosokawa, H., Motohashi, S., Hashimoto, K., Shirai, M., Yamashita, M., and Nakayama, T.	CD69 controls the pathogenesis of allergic airway inflammation.	Journal of Immunology	183	8203-8215	2009
Miyata M, Masuyama K, Nakao A et al	Mast cell regulation of epithelial TSLP expression plays an important role in the development of allergic rhinitis	European Journal of Immunology	38	1487-1492	2008
増山 敬祐	アレルギー疾患の代替医療 Q&A 治療法 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	354-356	2008
Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Suematsu K, Tsubaki S, Nagakura H, Kitajima S, Gotoh M, Okubo K .	Validation study of the OHIO chamber in patients with Japanese Cedar pollinosis	International Archives of Allergy and Immunology	149	141-149	2009
Okubo K, Gotoh 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.	Allergology International	57	265-275	2008
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.	Clinical Experimental Allergy	39	972-981	2009
Matsune S, Ohori J, Sun D, Yoshifuku K, Fukuiwa T, Kurono Y.	Vascular endothelial growth factor produced in nasal glands of perennial allergic rhinitis.	American Journal of Rhinology	22	365-370	2008

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

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入手先、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査参加者、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査	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

表3 代替医療実態調査からのまとめ(2008年末:24,667名の調査)

1 代替医療の受療理由	副作用少なく安全、安価、医師受診が面倒。
2 疾患による違い	ヨーグルト、乳酸菌は全ての疾患、年齢で多いが、鼻炎では甜茶、アロマ、アトピー性皮膚炎では温泉療法が増加。
3 成人と小児の違い	成人が多い、小児は小学生から増加、内容は大差ない。
4 地域差	疾患の少ない地域では少ない。
5 病院の規模による違い	大学病院、アレルギー専門病院受診者で高い。
6 性差	明らかではない。
7 患者の評価	多くは30%以下、アトピー性皮膚炎、小児鼻炎ではやや高い。
8 副作用	温泉療法以外は少ない。
9 費用	約20%が10万円以上、アトピー性皮膚炎で高く、鼻炎で低い。
10 情報入手先	家族・友人が多く、インターネットは少ない。
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していない。
12 医師への反応	医師の大部分は代替医療を否定はしていない。
13 医療機関未治療患者	代替医療の受療が高い可能性。
14 市民講座受講者・インターネット調査参加者	非常に高い代替医療受療率、一般患者とは少し乖離。

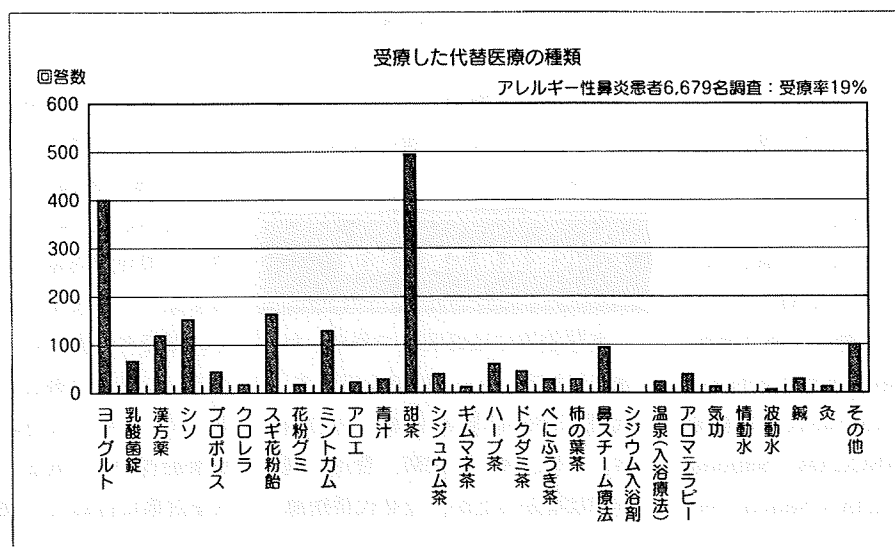


図1 アレルギー性鼻炎患者6,679名に対する代替医療の調査結果
さまざまな代替医療が用いられているが、特に甜茶、ヨーグルト、スギ花粉飴、ミントガム、鼻スチーム療法、漢方薬(医師の処方によらないもの)乳酸菌錠、シソなどの割合が高かった。

今回、24,667名を対象とした検討をまとめると表3の如くであり、さまざまな代替医療が用いられていたが(図1)代替医療の内容について疾患による違いは、ヨーグルトや乳酸菌は全ての疾患や年齢で多いが、アレルギー性鼻炎では甜茶やアロマ療法、アトピー性皮膚炎で

は温泉入浴療法が目立った。小児では小学生から増加するが、内容は成人と大きな違いはみられなかった。疾患の少ないところ例えば、花粉症の少ない鹿児島や秋田では受療率は低値であった。一方、一般診療所よりも大学病院やアレルギー専門病院を受診する患者で、

高い代替医療の受療率が見られた。性差については明らかではなかった。

患者による代替医療の効果に対する評価を見ると、効果がいくらかでもありと評価しているのは多くは30%以下でアトピー性皮膚炎や小児アレルギー性鼻炎では40%を越