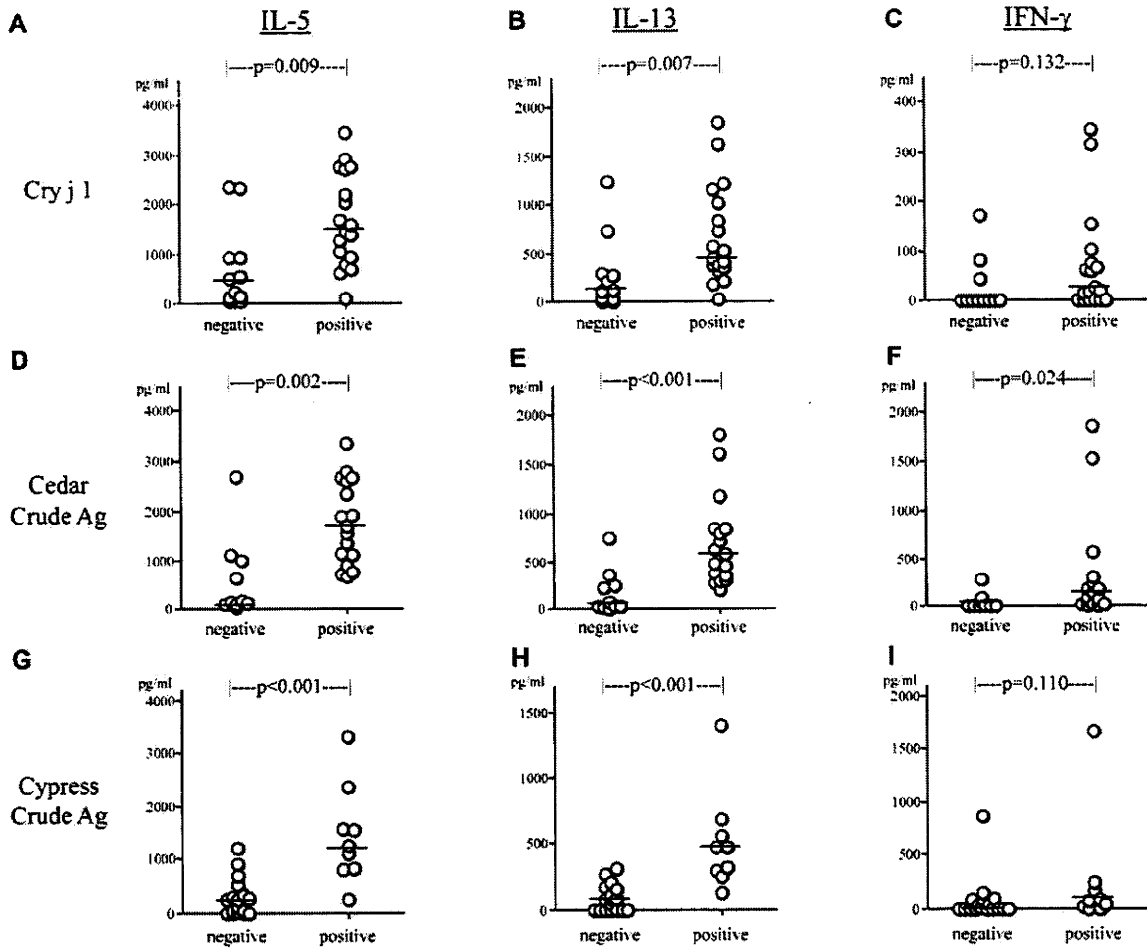
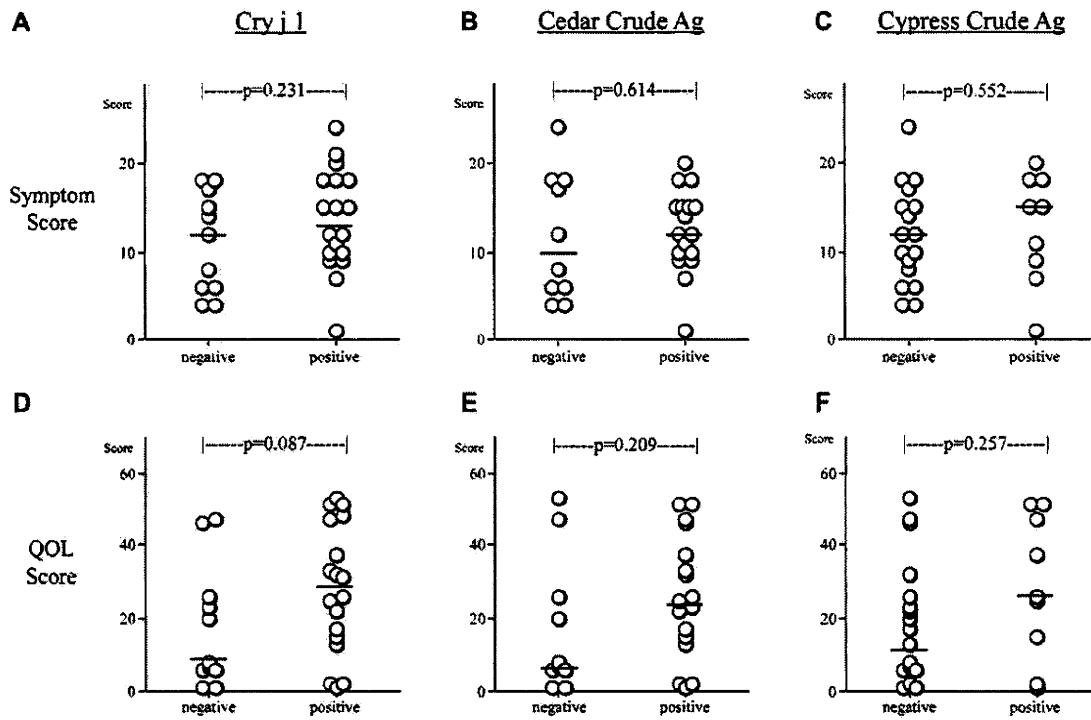


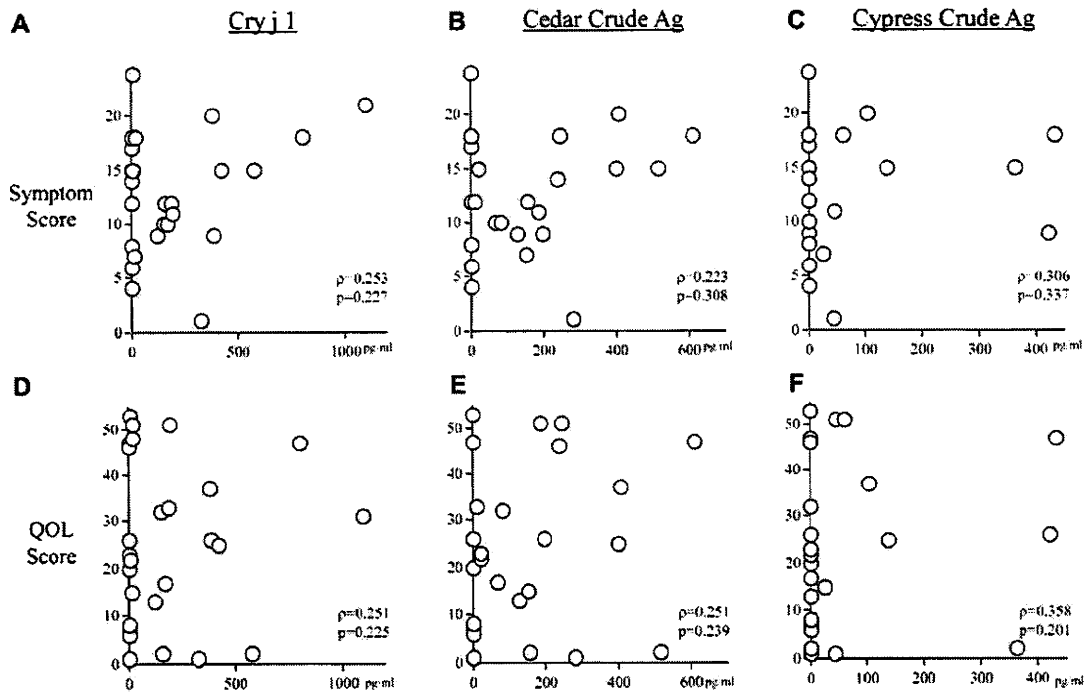
**FIG E1.** Relationship between amounts of pollen antigen–induced IL-31 and  $T_H1/T_H2$  cytokines produced by PBMCs from patients with JCCP. Correlations between the amounts of IL-31 in response to Cry j 1 (A–C), cedar crude antigen (D–F), and cypress crude antigen (G–I) and the amounts of IL-5 (Fig E1, A, D, and G), IL-13 (Fig E1, B, E, and H), and IFN- $\gamma$  (Fig E1, C, F, and I) in response to the respective antigens were determined by using the Spearman correlation coefficient by rank. Ag, Antigen.



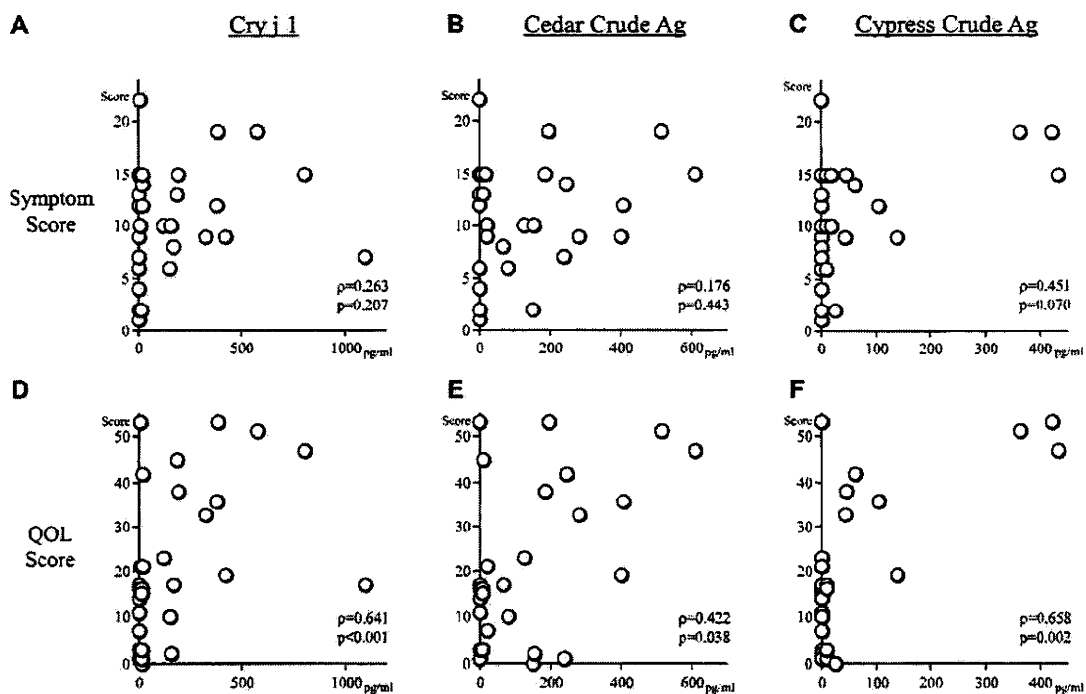
**FIG E2.** Comparison of the amounts of IL-5 (A, D, and G), IL-13 (B, E, and H), and IFN- $\gamma$  (C, F, and I) in response to Cry j 1 (Fig E2, A-C), cedar crude antigen (Fig E2, D-F), and cypress crude antigen (Fig E2, G-I) between patients with positive and negative production of IL-31 in response to the respective antigens. The horizontal line indicates the median. *P* values were determined by using the Mann-Whitney *U* test. Ag, Antigen.



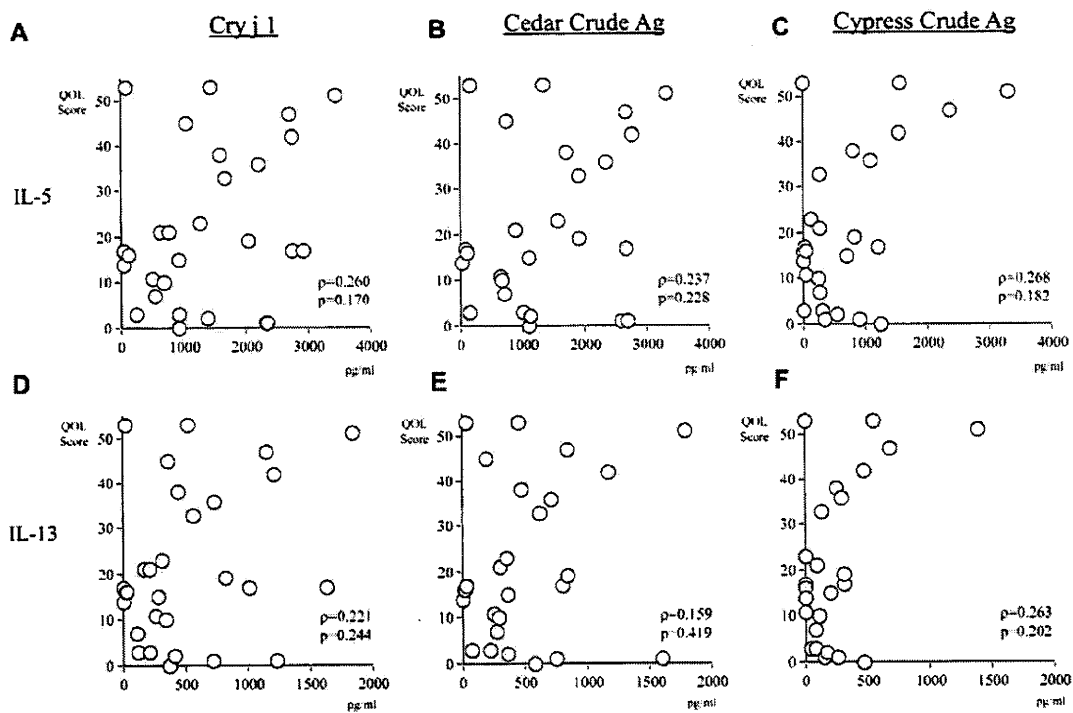
**FIG E3.** Comparison of naso-ocular symptoms (A-C) and QOL (D-F) during the peak season of cedar pollen dispersion between patients with positive and negative production of IL-31 in response to Cry j 1 (Fig E3, A and D), cedar crude antigen (Fig E3, B and E), and cypress crude antigen (Fig E3, C and F). The horizontal line indicates the median. P values were determined by using the Mann-Whitney U test. Ag, Antigen.



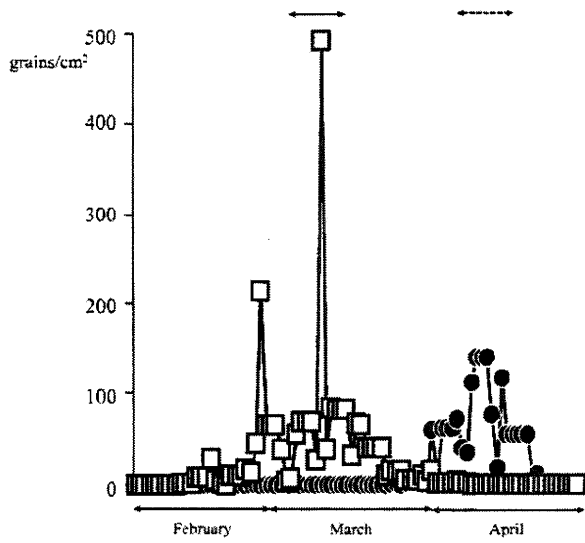
**FIG E4.** Relationship between naso-ocular symptoms (A-C) and QoL (D-F) during the peak season of cedar pollen dispersion and the amounts of IL-31 produced by PBMCs in response to Cry j 1 (Fig E4, A and D), cedar crude antigen (Fig E4, B and E), and cypress crude antigen (Fig E4, C and F). The  $\rho$  and  $P$  values were determined by using the Spearman correlation coefficient by rank. Ag, Antigen.



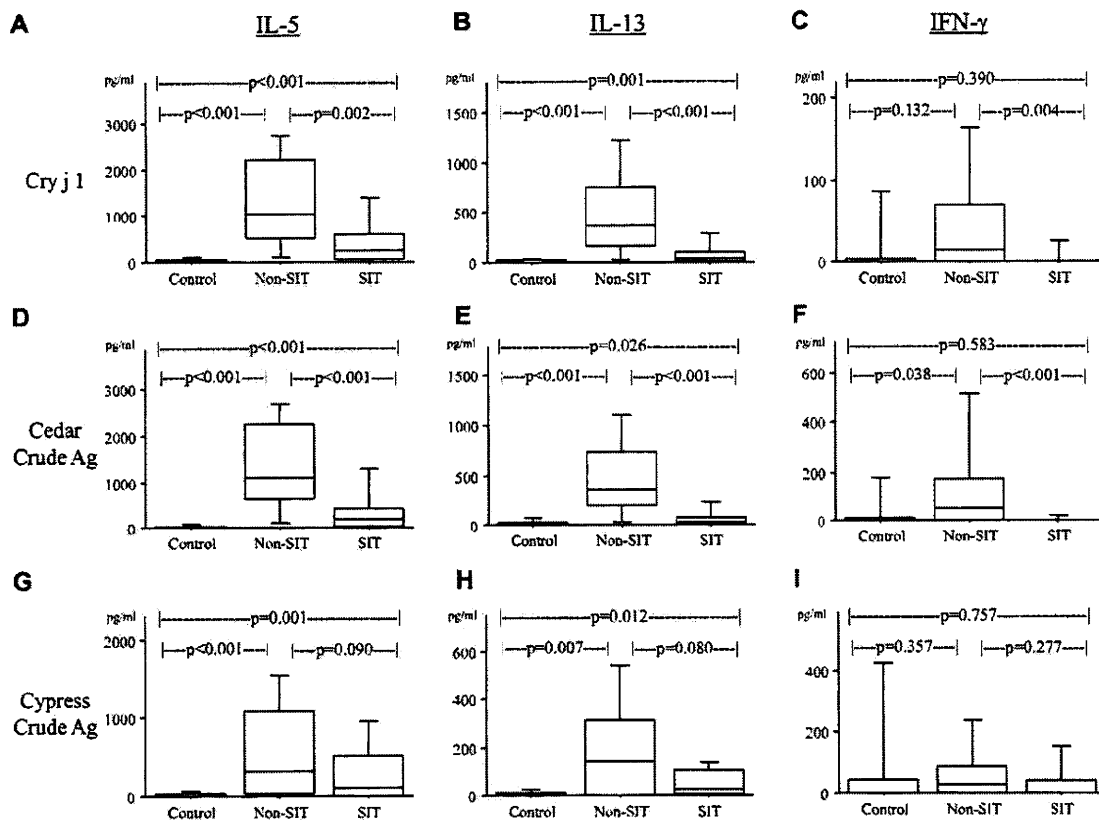
**FIG E5.** Relationship between naso-ocular symptoms (A-C) and QOL (D-F) during the peak season of cypress pollen dispersion and the amounts of IL-31 produced by PBMCs in response to Cry j 1 (Fig E5, A and D), cedar crude antigen (Fig E5, B and E), and cypress crude antigen (Fig E5, C and F). The  $\rho$  and  $P$  values were determined by using the Spearman correlation coefficient by rank. Ag, Antigen.



**FIG E6.** Relationship between QOL during the peak season of cypress pollen dispersion and the amounts of IL-5 (A-C) and IL-13 (D-F) produced by PBMCs in response to Cry j 1 (Fig E6, A and D), cedar crude antigen (Fig E6, B and E), and cypress crude antigen (Fig E6, C and F). The  $\rho$  and P values were determined by using the Spearman correlation coefficient by rank.

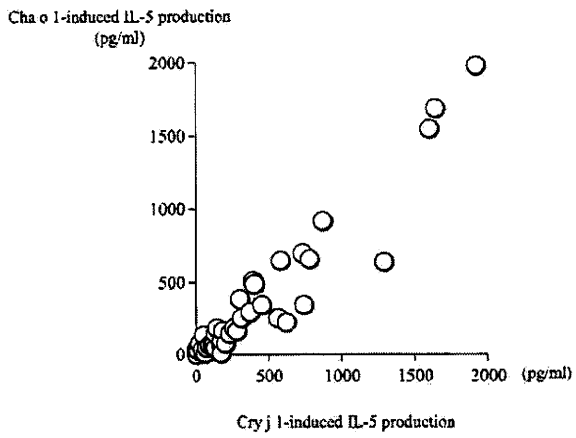


**FIG E7.** Fluctuation of cedar and cypress pollen dispersion from February to April 2009. *Open squares* and *filled circles* represent the counts of cedar and cypress pollen, respectively. Naso-ocular symptoms and rhinitis-related QOL were monitored during the peak season of cedar pollen dispersion (March 4-18, *solid line*) and cypress pollen dispersion (April 8-22, *dotted line*) by using Japanese rhinoconjunctivitis QOL questionnaire number 1.



**FIG 8B.** Production of  $T_H1$  and  $T_H2$  cytokines of PBMCs against stimulation with pollen antigens. PBMCs from healthy control subjects (*Control*), patients with JCCP without specific immunotherapy with standardized extract of Japanese cedar pollen (*Non-SIT*), and patients with JCCP with specific immunotherapy (*SIT*) were stimulated with Cry j 1 (A-C), cedar crude antigen (D-F), and cypress crude antigen (G-I) for 72 hours, and then the concentration of IL-5 (Fig 8B, A, D, and G), IL-13 (Fig 8B, B, E, and H), and IFN- $\gamma$  (Fig 8B, C, F, and I) in the supernatants was measured by means of ELISA. The *rectangle* includes the range from the 25th and 75th percentiles, the *horizontal line* indicates the median, and the *vertical line* indicates the range from the 10th to the 90th percentiles. *P* values were determined by using the Mann-Whitney *U* test. *Ag*, Antigen.





**FIG E9.** Relationship between Cry j 1- and Cha o 1-induced IL-5 production by PBMCs from patients with JCCP (n = 46).

## 2 2011年ヒノキ科花粉飛散予測

Prediction of Japanese cypress pollen dispersion in 2011

- 1) 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
- 2) 松山大学薬学部医療薬学教育センター 臨床薬学
- 3) 東邦大学理学部

おかの みつひろ なんば ひろゆき  
岡野 光博<sup>1)</sup>・難波 弘行<sup>2)</sup>  
さはし のりお  
佐橋 紀男<sup>3)</sup>



岡野 光博  
1989年香川医科大学卒業。93年岡山大学大学院医学研究科修士, 95年～98年ハーバード大学, 98年岡山大学医学部附属病院助手, 2003年岡山大学大学院医歯薬学総合研究科講師, 04年岡山大学大学院医歯薬学総合研究科助教授(07年より准教授)。

Key words: ヒノキ科花粉, 飛散, 平均気温平年差, 降水量平年比, 感作

### Abstract

ヒノキ科花粉は春季飛散花粉のひとつであり、通常はスギ花粉の飛散後、4月上～中旬をピークとして飛散する。ヒノキの植林面積の広い地域においてはヒノキ科の花粉が大量に飛散する年があり、またヒノキ科花粉飛散量の増減は全国一律に推移しない。ヒノキ科花粉飛散量はスギ花粉飛散量よりも降水量の影響を受ける。したがってヒノキ科花粉の飛散数を気象条件のみから予測することは困難であるが、関東地方では2010年7月の平均気温平年差が著しく高く、また降水量平年比が低いことなどから、2011年のヒノキ科花粉は大量に飛散すると予想される。その他の地方でも年間ヒノキ科花粉平均数近く飛散し、2010年のヒノキ科花粉数と比較すると数倍～10倍近い飛散数が予測される。

### はじめに

スギ・ヒノキ科花粉の飛散数は、前年夏の気象条件によって影響を受けることが報告さ

れている<sup>1)</sup>。また、スギ花粉とヒノキ科花粉とは共通抗原性を有する事が報告されており、スギ花粉症の患者はヒノキ科花粉によっても症状を誘発することになる<sup>2)4)</sup>。従って現在では、スギ・ヒノキ花粉症 (Japanese cedar/cypress pollinosis: JCCP) と呼ばれることも多い。

スギ花粉やヒノキ科花粉の飛散時期は、その年の春先の気象条件や地域差によって多少の違いはあるものの、スギ花粉は2月上旬から3月下旬、ヒノキ花粉はスギ花粉終了前後から4月下旬まで飛散する。また、瀬戸内海沿岸に面した地域では、ヒノキ科のネズ花粉が5月上旬まで飛散しており、これらヒノキ科花粉の飛散数は、スギ・ヒノキ花粉症の症状を悪化・継続させる要因として重要である<sup>5)</sup>。

スギ花粉やヒノキ科花粉の飛散数を予測し情報提供することは、予防医学や抗原除去・回避の観点からも重要である。一般に、ヒノキ科花粉飛散数はスギ花粉飛散数よりも降水量の影響を受けるため、ヒノキ科花粉の飛散数を気象条件のみから予測することは困難で

表 日本におけるヒノキの植林面積とヒノキ科花粉の飛散状況，およびスギ・ヒノキ科花粉年間平均数

観測地方(県名)	観測施設数 (観測期間)	ヒノキ植林面積 (百ha)	ヒノキ科花粉 年間平均数 (個/cm <sup>2</sup> )	2010年ヒノキ 科花粉飛散数 (個/cm <sup>2</sup> )	スギ・ヒノキ科 花粉年間平均 数(個/cm <sup>2</sup> )	
北海道	-	0.2	-	-	-	
東北地方	青森県(弘前市)	1(6年)	1	190	132	3,246
	岩手県(盛岡市)	1(11年)	37	101	19	3,927
	宮城県(仙台市)	1(4年)	86	738	431	4,911
	秋田県	-	0.3	-	-	-
	山形県(山形市)	1(3年)	0.9	108	4	3,644
関東地方	福島県(いわき市)	1(11年)	256	417	485	10,036
	茨城県(水戸市)	1(11年)	307	1,779	41	7,756
	栃木県(宇都宮市)	1(9年)	539	1,783	413	6,733
	群馬県	-	238	-	-	-
	埼玉県(坂戸市)	1(11年)	192	2,439	551	9,196
	千葉県(旭市)	4(11年)	88	835	271	4,326
	東京都(千代田区)	2(11年)	91	1,155	137	5,297
北陸地方	神奈川県(横浜市)	1(11年)	148	696	88	3,071
	新潟県(新潟市)	1(11年)	0.4	-	-	-
	富山県(富山市)	1(11年)	4	361	30	2,056
	石川県(金沢市)	1(3年)	48	652	68	3,594
東中央 海地方	福井県	-	69	-	-	-
	山梨県(中央市)	2(11年)	449	1,345	120	3,060
	長野県	-	840	-	-	-
	岐阜県(大垣市)	1(11年)	2,096	1,695	111	3,800
	静岡県(静岡市)	2(6年)	1,428	1,726	93	5,463
	愛知県(名古屋市)	1(10年)	681	1,320	123	2,662
	三重県(津市)	1(6年)	1,096	2,751	140	8,287
近畿地方	滋賀県(大津市)	1(6年)	340	3,634	383	5,694
	京都府	-	567	-	-	-
	大阪府(東大阪市)	1(11年)	129	1,237	48	2,588
	和歌山県(和歌山市)	1(7年)	1,202	329	93	1,011
	奈良県	-	696	-	-	-
中国地方	兵庫県(西宮市)	1(11年)	978	2,247	149	5,159
	鳥取県(鳥取市)	1(11年)	373	137	5	226
	島根県(松江市)	1(11年)	655	273	23	1,288
	岡山県(岡山市)	1(11年)	1,310	2,476	226	3,973
	広島県(広島市)	1(11年)	1,104	366	63	1,663
	山口県(柳井市)	1(11年)	899	782	161	3,321
四国地方	徳島県(徳島市)	1(6年)	378	648	41	2,542
	香川県(木田郡三木町)	1(6年)	141	501	180	1,446
	愛媛県(今治市)	1(11年)	1,234	1,372	420	3,758
	高知県	-	2193	-	-	-
九州地方	福岡県(福岡市)	1(11年)	616	2,023	291	3,288
	佐賀県(佐賀市)	1(11年)	291	1,133	281	2,761
	長崎県(長崎市)	1(11年)	699	546	189	2,314
	熊本県(熊本市)	1(11年)	1,103	482	504	1,923
	大分県(由布市)	1(11年)	668	1,878	617	4,096
	宮崎県(宮崎市)	1(11年)	669	221	106	3,454
鹿児島県(鹿児島市)	1(11年)	1,040	224	108	1,448	

林野庁業務資料(平成19年3月31日現在)改変引用

<http://www.rinya.maff.go.jp/j/hozen/kafun/data.html>

ある<sup>2)</sup>。

本稿では、2010年夏の気象条件に加え、ヒノキの植林面積、年間ヒノキ科花粉平均数、2010年のヒノキ科花粉の飛散数から、2011年のヒノキ科花粉の飛散予測について、ヒノキ科花粉への感作がヒノキ科花粉飛散期の症状に与える影響とともに概説する。

### 1. ヒノキの植林面積と年間ヒノキ科花粉平均数の比較

日本ではスギの植林面積が450万haであるのに対し、ヒノキの植林面積はスギの約58%となる260万haと報告されている<sup>6)</sup>。ヒノキの植林面積やヒノキの花科花粉飛散数に関する

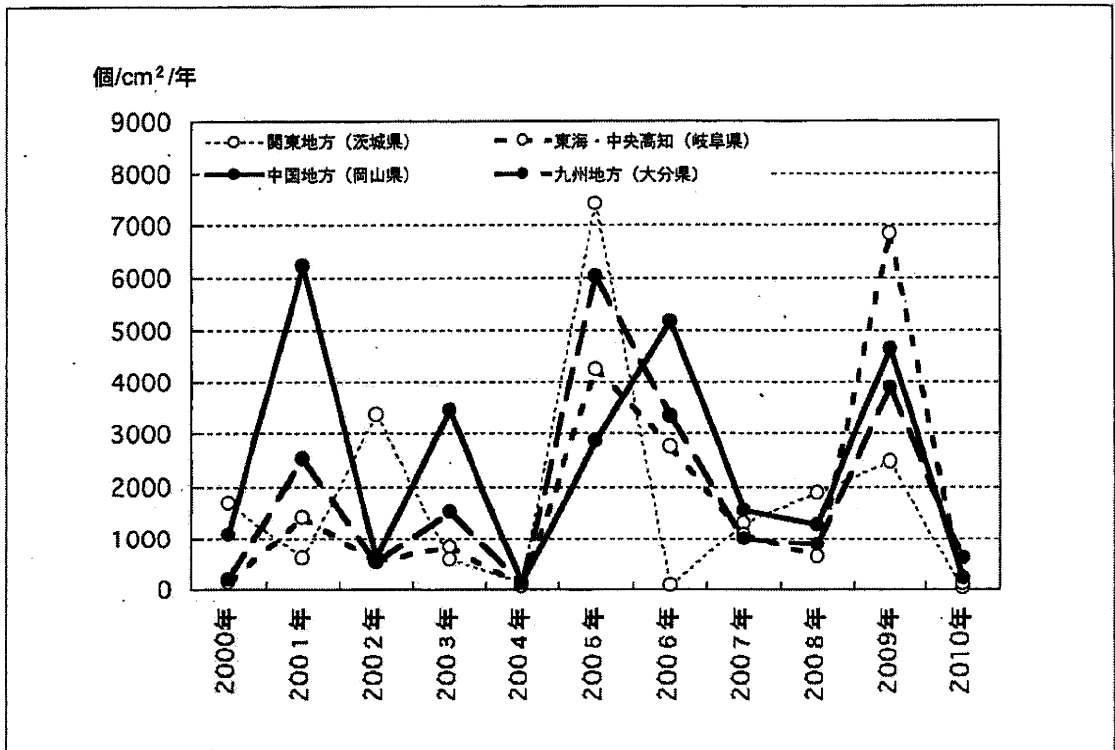


図1 植林面積の広い地方における各県でのヒノキ科花粉の年間推移の特徴

る内容を都道府県別に示した(表)。ヒノキの植林面積は、北海道や福島県を除いた東北地方の各県、さらに日本海に面した北陸地方の各県では1万haに満たない。一方、関東地方以西のほとんどの県で、数万～数十万haの広い植林面積を有している。

ヒノキの植林面積と年間ヒノキ科花粉平均数(3～11年間)とを比較してみると、植林面積の狭い東北地方や北陸地方で観察されたヒノキ科花粉の年間飛散数は全ての県で1,000個以下と少なかった。また、植林面積が広いにも係わらず、日本海に面した中国地方の鳥取県や島根県、さらに九州地方の宮崎県や鹿児島県では同様に少ない飛散数であった。一方、ヒノキの植林面積の広い関東地方、東海地方・中央高地、瀬戸内海に面した中国・四国地方、九州地方の福岡県、佐賀県、大分県では、多くの花粉が観察された。

## 2. 各地方における年間ヒノキ科花粉数の推移

ヒノキの植林面積が広く、ヒノキ科花粉の飛散数が多い関東地方(茨城県)、東海地方・中央高地(岐阜県)、中国地方(岡山県)、九州地方(大分県)の年間ヒノキ科花粉数の推移を示す(図1)。各地方を代表した県のヒノキ科花粉の年間推移は、各地方の県によって飛散数に違いが認められるものの、飛散状況はほぼ同じであった。興味深いことに、地方によって年ごとの増減が一致していない事が認められた。関東地方の茨城県では、2001年のヒノキ科花粉の飛散数が2000年より少なかったのに対し、岐阜県や大分県、特に岡山県ではヒノキ科花粉の飛散数が多く観察された。2002年は、関東地方でヒノキ科花粉の飛散数が増加したのに対し、他の地方では1,000個以下の飛散数であった。このように、

2000年から2003年までは年ごとの増減が関東地方とその他の地方で異なった飛散パターンを示した。

2004年は、4県で150個以下と極めて少ない飛散数であった。2004年のヒノキ科花粉数が少ないことや夏が猛暑であったため、2005年のヒノキ科花粉は、日本全国で大量に観察された。2006年は、中国地方以外の3地方で減少していたが、減少幅に著しい差が認められた。中国地方では、ヒノキ科花粉の飛散数は2005年よりもさらに増加していた。2007年と2008年も、関東地方と他の地方では増減が逆の飛散パターンであった。2009年には、全ての地方で大量の花粉が飛散したが、2010年には極めて少ない飛散数となった。

このように、植林面積の少ない北海道、東北地方、北陸地方、日本海に面した中国地方では、年間ヒノキ科花粉数やその増減の推移はほとんど問題とならない。しかしながら、ヒノキの植林面積の広い地方においては、ヒノキ科の花粉が大量に飛散する年があることや、ヒノキ科花粉の増減が全国一律に推移していない事を理解すべきである。九州地方においては、ヒノキの植林面積が広い熊本県、宮崎県、鹿児島県で飛散数が少なかった。大分県のヒノキ科花粉の飛散状況から、年ごとに増加傾向にある事が伺える。今後、九州地方においてはヒノキ科花粉が増加することが考えられるため、注意深い観察が必要と思われる。

### 3. 2011年の年間ヒノキ科花粉数の検討

岡山県におけるヒノキ科花粉の飛散数を予測するため、梅雨時期の降水量で検討している<sup>2)</sup>。岡山県の花粉供給地域が県北部であり、

津山気象台の梅雨時期の降水量と岡山県内の花粉観測施設のヒノキ科花粉飛散数との間に良い相関関係が認められる。我々は、梅雨時期の降水量が多い年の翌年は、ヒノキ科花粉の飛散数が少なくなる事を報告している<sup>3)</sup>。

全国的にみても、気象条件からヒノキ科花粉を予測するのは困難な状況にあり、スギ・ヒノキ科花粉を合計した予測数として報告する事が一般的である。2010年7月の平均気温平年差、降水量平年比を示した(図2)<sup>4)</sup>。平均気温平年差を見ても、日本全国で平年より上回っており、植林面積の広い関東地方、東海地方・中央高地において著しく高い。また、関東地方においては、7月の降水量平年比が少なくなっている。今回の検討から、2010年のヒノキ科花粉の飛散数が少なかったことを考慮すると、2011年のヒノキ科花粉は、関東地方において大量に飛散すると考えられる。

一方、関東地方以外では、ヒノキの花芽に影響を与える7月の降水量が多いことを考慮すると、表に示した年間ヒノキ科花粉平均数近く飛散するものと考えられる。当然の事ではあるが、2010年のヒノキ科花粉数と比較すると数倍～10倍近い飛散数となる。さらに、ヒノキ科花粉の飛散数が比較的少ないと予測される東北地方においても、スギ花粉の大量飛散が考えられるため患者への注意喚起は重要と思われる。

### 4. ヒノキ科花粉感作のヒノキ科花粉飛散期 症状への関与

スギ花粉症患者の多くはヒノキ花粉にも感作を示す。2008年のスギ花粉症患者(n=46)を対象にヒノキ花粉への感作を検討すると、

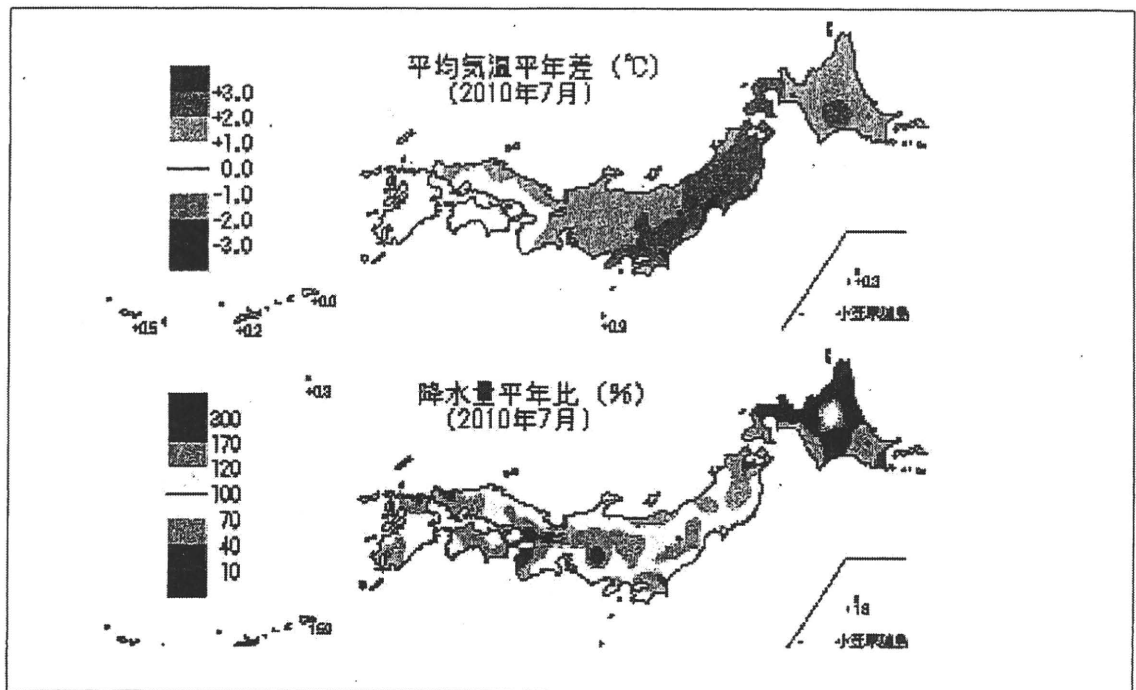


図2 日本全国における2010年7月の平均気温平年差及び降水量比  
気象庁ホームページより引用 (<http://www.jma.go.jp/jma/press/1008/02a/tenko1007.html>)

31名(67.4%)はヒノキへの感作(CAPクラス2以上)を示す。言い換えれば、スギ花粉症患者のうち約1/3は血清学的にはヒノキへの感作を示さない。

ヒノキに感作していないスギ・ヒノキ花粉症患者でもヒノキ科花粉飛散期には症状を示す。我々の2008年での検討では、ヒノキ非感作患者はヒノキ感作患者に比較してヒノキ花粉飛散期の眼症状は有意に軽快した。しかしながら鼻症状に関しては、ヒノキ非感作患者とヒノキ感作患者との間には有意な差を認めなかった(図3)。

ヒノキに感作していない患者においてもヒノキ花粉飛散期に症状が発現するメカニズムのひとつとして、ヒノキ花粉抗原に対するリンパ球の反応性が挙げられる。スギ・ヒノキ花粉症患者由来の末梢血リンパ球をスギ抗原で刺激すると、発症に関与するサイトカインであるIL-5を産生する。ヒノキへの感作の有

無でヒノキ抗原に対するIL-5産生を比較すると、感作の有無に関わらずリンパ球はヒノキ抗原(Cha o 1および粗抗原)刺激に対してIL-5を産生する。すなわち、ヒノキに感作していない患者でも、リンパ球レベルではヒノキ花粉に反応し、ヒノキ飛散期にアレルギー性炎症を惹起しうる<sup>9)</sup>。

おわりに

以上、ヒノキ科花粉飛散の現状と2011年のヒノキ科花粉飛散予測、およびヒノキ科花粉感作のヒノキ科花粉飛散期症状への関与について概説した。2011年のヒノキ科花粉飛散数は2010年と比較すると数倍～10倍、地域によってはそれ以上の飛散数となることが予想される。またヒノキ科花粉はヒノキ感作の有無に関わらずスギ・ヒノキ花粉症を遷延化あるいは増悪する可能性を示唆している。従

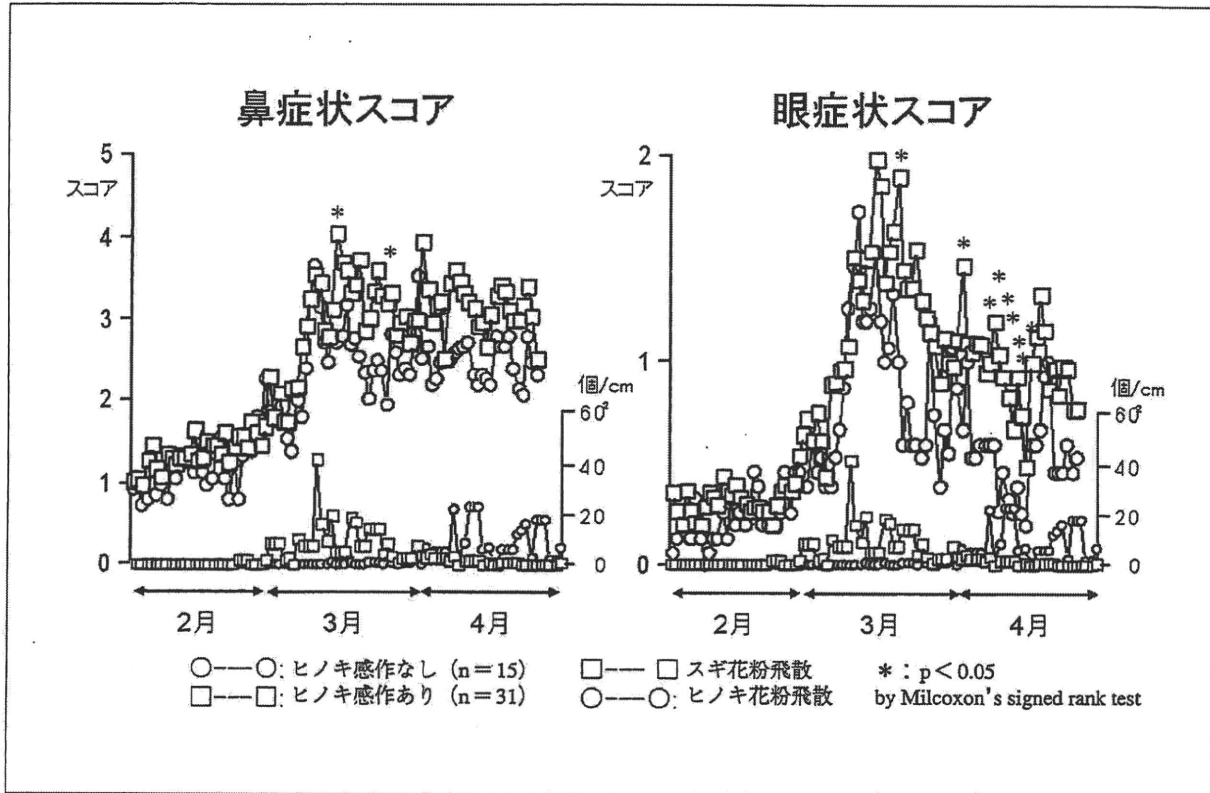


図3 ヒノキ感作の有無によるスギ花粉症患者のヒノキ飛散期の鼻および眼症状スコアの比較

ってスギ・ヒノキ花粉症患者においては、ヒノキ特異的IgE抗体価（CAPなど）が陰性であっても、ヒノキ花粉飛散が終了するまでは十分なセルフケア・メディケアが必要であろう。なお、本論文においては混乱を避けるため、スギ・ヒノキ科花粉として記述した。しかしながら、遺伝学的研究の結果、スギはスギ属としてヒノキ科に分類されたことを報告しておく<sup>10)</sup>。

文献

1) Namba, H., Saito, K. and Sahashi, N.: Relationship between Combined Pollen Count of *Cryptomeria japonica* and Cupressaceae and Precipitation in July of the Previous Year. *Jpn. J. Palynol.* 46, 115-124 (2000)  
 2) 木村裕子, 難波弘行: 岡山県におけるヒノキ科花粉飛散数に影響を与える気象条件. *花粉誌*

54 (1), 15-22 (2008)  
 3) Takahashi Y, Ide T, Ashida T, Tabata S, Araki T. Major allergens of Hinoki- and Sugi-Pollen exist on their grain wall. *Jpn. J. Palynol.* 38, 51-57 (1992)  
 4) Namba H., Saitou K., Sahashi N., Yamamoto M., Yoshida T., Ogasawara H., Fujimoto M. and Asada N.: Relationship between pollen counts of *Cryptomeria japonica* and Cupressaceae and severity of allergic symptoms. *Allergology International* 50, 133-142 (2001)  
 5) 三好教夫, 岡 鐵雄, 堀部 徹: ネズによる花粉症について. *日本花粉学会会誌* 36, 137-142 (1990)  
 6) 林野庁ホームページ: <http://www.rinya.maff.go.jp/j/hozen/kafun/data.html>  
 7) 難波弘行, 齋藤勝剛, 佐橋紀男: 岡山県におけるスギ・ヒノキ科花粉の供給地域と飛散動態の推定. *アレルギー* 48, 1337-1347 (1999)  
 8) 気象庁ホームページ: <http://www.jma.go.jp/jma/press/1008/02a/tenko1007.html>  
 9) 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. *アレルギー* 58, 1188, 2009.  
 10) 邑田仁, 米倉浩司: 高等植物分類表, P35, 北隆館, 東京, 2009.

# 上気道からみたOne airway, one disease

*Impact of upper airway on one airway, one disease*

岡野 光博

Mitsuhiro Okano

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科学・准教授

## Summary

上下気道は、組織学的に多くの構造が共通する。さらに、炎症の成立にも類似のパスウェイが存在する。なかでも重症アレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎、好酸球性中耳炎などの難治性慢性上気道炎症は、喘息と連鎖することが多い。古典的なアレルギーマーチではアレルギー性鼻炎に先行して喘息の発症がみられるとされているが、最近では小児例・成人例に関わらず喘息に先行してアレルギー性鼻炎を発症する例が増加しており、アレルギー性鼻炎に対する早期介入の、喘息発症に対する予防効果について検討が進められている。また、好酸球性副鼻腔炎、好酸球性中耳炎の病態や臨床経過にも喘息がインパクトを与えることが明らかとなり、好酸球性副鼻腔炎／中耳炎と喘息との連鎖メカニズムの解明は重要な課題である。

## Key words

アレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎、アレルギーマーチ、早期介入、好酸球性中耳炎、SCUADs

## はじめに

ガイドラインの普及などにより、多くの上気道炎症は生活指導、薬物治療、免疫療法あるいは手術療法などによりコントロールできるようになったが、なかにはこれらの治療に抵抗し長期にわたってQOLを障害するものがあり、近年では難治性慢性上気道炎症 (severe chronic upper airway diseases; SCUADs) と呼称される<sup>1)</sup>。SCUADsには重症アレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎、アスピリン過敏症、好酸球性中耳炎などが含まれ、これらの疾患はいずれも喘息と合併することが多い。

本稿では、SCUADsの病態および臨床経過に与える喘息のインパクトについて他家の報告に自験例を交え考察し、One airway, one diseaseとして治療にあたるうえでの留意点などについて概説する。なお、古典的なOne airway, one diseaseとして副鼻腔気管支症候群や線毛機能不全などもあるが、本稿では好酸球性気道炎症について述べることにする。



## I 上気道と下気道の共通点と相違点

上気道と下気道の粘膜は、組織学的に多くの構造が共通する(図1)<sup>2)</sup>。線毛上皮細胞、基底膜、粘膜固有層、分泌腺および杯細胞などはともに存在する。病理学的、免疫学的にも共通点は多く、アレルギー性鼻炎および気管支喘息では好酸球、T細胞、肥満細胞などの炎症細胞浸潤がともに認められ、ロイコトリエンなどのケミカルメディエーターやインターロイキン(interleukin; IL)-5, IL-13などのTh2型サイトカイン、エオタキシンなどのケモカイン、さらには細胞接着分子なども共通して関与する。一方で、上下気道には相違点もあり、上気道粘膜は骨に付着するが、下気道粘膜は軟骨に付着する。また、上気道には静脈洞など豊富な血管を認め、下気道では気管支平滑筋が多く存在する。したがって、気道狭

窄、特に即時相反応でみられる気道狭窄の組織構造は大きく異なる。上気道狭窄は血管平滑筋の弛緩によるうっ血や血管透過性亢進による浮腫によるが、下気道狭窄には気管支平滑筋の収縮が大きく関与する。また、リモデリングに関しても基底膜の肥厚や炎症細胞浸潤に関しては両者ともにみられるが、アレルギー性鼻炎においては喘息でみられるような上皮細胞の剥脱は一般にはみられない。

## II アレルギー性鼻炎と喘息

### 1. アレルギー性鼻炎と喘息の合併率

アレルギー性鼻炎と喘息とが高い頻度で互いに合併することは、よく知られている。一般に、アレルギー性鼻炎患者の10~40%が気管支喘息を合併し、気管支喘息患者の20~80%がアレルギー性鼻炎を合併する<sup>3)-7)</sup>。合併率に幅を認めるのは、主に

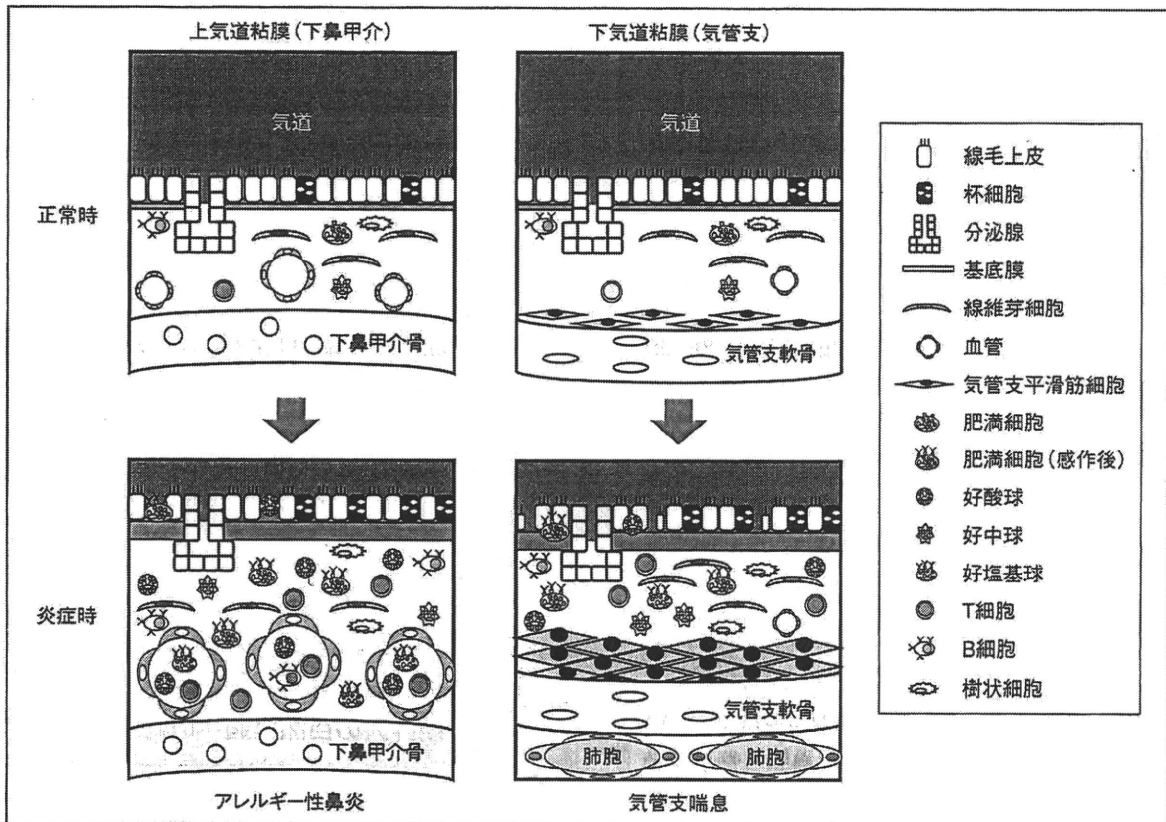


図1. 上下気道粘膜の構造の共通点と相違点

診断基準や対象(年齢や感作状況, 検討年度など)の差による。アレルギー性鼻炎患者のうち, アレルゲン多重感作例のほうが単独感作例よりも喘息を合併しやすく, 単独感作例のなかでは花粉感作例よりもダニまたはネコ感作例で喘息を合併しやすい<sup>4)6)</sup>。成人鼻炎例に関しては, 加齢に伴い喘息を合併しやすい<sup>6)</sup>。一方, 『Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)』で提唱されている鼻炎の病型と喘息合併率との関連については, 一定の見解は得られていない<sup>5)6)</sup>。

## 2. アレルギーマーチの再検討

アレルギーマーチは馬場により提唱され, 現在では世界的にも評価されている概念である<sup>8)9)</sup>。すなわち, アトピー素因を有する個体が, 好発年齢に応じてアレルゲンと発症臓器を異にして次々とアレルギー疾患を発症する現象である。古典的には, 学童期に発症するアレルギー性鼻炎に先行して喘息の発症がみられる。しかしながら, アレルギー性鼻炎発症の低年齢化に伴い, 喘息に先行して鼻炎発症を認める例を経験する。Masudaらは2~10歳の喘息児を対象としたコホート調査で, 33.7%は上気道症状が先行し, 26.7%では上下気道症状が同時発症すること, 一方で喘息が先行する古典的な気道アレルギーマーチを示す喘息児は31.7%であったことを示した<sup>10)</sup>。成人発症喘息例においては68%が鼻炎を先行し, 特に発症頻度が高い30~50歳代の症例では平均9.7年, 鼻炎症状が先行する<sup>11)12)</sup>。したがって, アレルギー性鼻炎の有病率が急速に増加した影響もあり, 近年では小児例・成人例に関わらず喘息に先行して鼻炎を発症する例が増加していることが示唆される。

## 3. アレルギー性鼻炎の下気道炎症へのインパクト

喘息を自覚しない, あるいは喘息と診断されていない鼻炎患者の下気道には, 気道過敏性の亢進や狭窄所見, 炎症の惹起が観察される。また, アレルギー性鼻炎患者の下気道粘膜では, 喘息症状がな

くても好酸球の増加や基底膜の肥厚がみられる<sup>13)</sup>。喘息を合併しないアレルギー性鼻炎患者に鼻粘膜抗原誘発試験を行うと, 上気道のみならず下気道粘膜にも好酸球性炎症が誘発される<sup>14)</sup>。同様に喘息を合併しないアレルギー性鼻炎患者に鼻粘膜抗原誘発試験を行うと, 1秒率の変化は認めないがメサコリン感受性は亢進する<sup>15)</sup>。われわれも, 喘息を有しないスギ花粉症患者において花粉飛散期に下気道の狭窄所見を観察した<sup>16)</sup>。上気道では, minimal persistent inflammation, すなわち症状発現を惹起しない抗原曝露でもアレルギー性炎症が認められる。上気道で産生された種々のメディエーター, サイトカインやケモカインを介して活性化した炎症細胞の下気道への遊走, 産生されたメディエーターやサイトカインの血流を介した下気道粘膜や骨髄への作用, 鼻粘膜から神経反射や神経原性炎症を介する下気道への働き(naso-bronchial reflex), 炎症細胞やメディエーターを含む後鼻漏の下気道への流入, 鼻閉に伴う口呼吸による下気道の乾燥や冷却などにより, 喘息を合併しないアレルギー性鼻炎患者の下気道でも上気道でみられるようなminimal persistent inflammationが誘導されることが示唆される<sup>15)17)</sup>。

## 4. アレルギー性鼻炎の喘息の自然経過への作用

Settipaneらは, 喘息既往のない大学生を23年間追跡調査したところ, アレルギー性鼻炎を有していた者は有していない者と比較して約3倍高い頻度で喘息を発症し, この傾向は通年性鼻炎でより顕著であった<sup>18)</sup>。小児においても同様のリスクがあり, 7歳でアレルギー性鼻炎を発症していた者は, 新規発症した喘息が中年になっても寛解しにくいことが示されている<sup>19)</sup>。

### Ⅲ 鼻炎に対する早期介入の自然経過への修飾作用

上述のように, 近年では小児例・成人例に関わらず, 喘息に先行してアレルギー性鼻炎を発症する例

が増加している。そこで、アレルギー性鼻炎に対する早期介入 (early intervention) が気道アレルギーの自然経過 (natural history) を修飾しうるのか、検討が進められている。

### 1. 抗原特異的免疫療法の自然経過への修飾作用

抗原特異的免疫療法は、気道アレルギーの自然経過を修飾しうる。これは、予防作用 (prevention effect) とも換言できる。予防作用は、新規アレルゲン感作を予防する作用、他のアレルギー疾患の発症を予防する作用、ならびに免疫療法終了後も再燃を予防する作用 (効果継続作用) の3点にまとめられる<sup>20)21)</sup>。たとえば、ダニに単独感作した小児鼻炎/喘息症例を対象に4年間免疫療法を行ったところ、免疫療法4年後および7年後の新規感作の頻度は薬物治療単独群と比較していずれも有意に低く、免疫療法がその後の新規感作を予防した<sup>20)</sup>。また、喘息のない小児花粉症患者を対象に免疫療法を施行したところ、治療3年後の喘息発症率は対照と比べ有意に低く、鼻炎に対する免疫療法がその後の喘息発症を予防した (図2)<sup>21)</sup>。

### 2. 薬物療法の自然経過への修飾作用

アレルギー性鼻炎に対する薬剤としては、ケミカルメディエーター受容体拮抗薬 (抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、抗プロスタグランジンD<sub>2</sub>-トロンボキサンA<sub>2</sub>薬)、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、Th2サイトカイン阻害薬、副腎皮質ステロイド薬などがある。抗ロイコトリエン薬は、アレルギー性鼻炎と

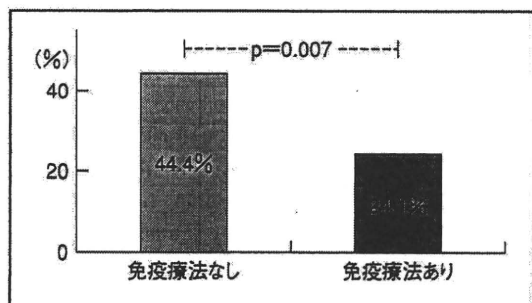


図2. 鼻炎に対する免疫療法の喘息発症予防作用<sup>21)</sup>

喘息の両疾患に適応を有する。喘息を合併したアレルギー性鼻炎患者に抗ロイコトリエン薬を投与した場合、上下気道症状のいずれにも効果を示したという報告がある<sup>22)</sup>。また、同様の患者に鼻噴霧用ステロイド薬を投与すると、鼻症状のみならず喘息症状と気道過敏性の改善がみられた<sup>23)</sup>。クロモグリク酸ナトリウム (disodium cromoglycate; DSCG) に関しても、同様の効果が報告されている<sup>24)</sup>。

一方、鼻炎に対する薬物療法の気道アレルギーにおける自然経過の修飾作用については、不明な点が多い。1~2歳のアトピー性皮膚炎児に対してセチリジンを18ヵ月投与し、さらに18ヵ月フォローアップした二重盲検試験では、全体としてセチリジンの投与は喘息発症に影響を与えないものの、ダニまたは花粉に感作した群ではセチリジン投与により喘息の発症は有意に抑制された<sup>25)</sup>。しかしながら、本研究では吸入アレルゲン感作例が鼻炎を発症していたのか否か明らかではない。最近Sagaraらは、喘息を発症していないスギ花粉症患者にメキタジンに上乗せしてプラナルカストを投与したところ、花粉飛散期における気道過敏性亢進が有意に抑制されたことを報告している<sup>26)</sup>。今後、さらなるコホート調査により、鼻炎に対する早期介入の喘息発症予防効果について解析が進むことが期待される。

## IV 好酸球性副鼻腔炎/好酸球性中耳炎と喘息

SCUADsには、アレルギー性鼻炎と並んで好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎がある<sup>1)</sup>。これら疾患の病態生理もアレルギー性鼻炎と同様に喘息と連鎖していることが明らかとなり、One airway, one diseaseの一型と考えられている。

### 1. 好酸球性副鼻腔炎の難治化と喘息との連鎖

好酸球性副鼻腔炎は難治性副鼻腔炎の代表的な病型であり、病的粘膜や貯留液中に著明な好酸球の浸潤を認める。血中好酸球数も、多くの場合高値となる。その明確な定義はないが、成人発症であること、多発性鼻茸やムチン貯留を伴う篩骨洞

優位な両側性副鼻腔炎が大多数であること、嗅覚障害を高率に合併すること、手術後の経過不良例が多いことに加え、喘息(特に、アスピリン喘息)や好酸球性中耳炎を合併することが多い<sup>27)</sup>。Dejimaらは、喘息を合併した慢性副鼻腔炎患者に手術(内視鏡下鼻内副鼻腔手術)を行った場合、喘息の改善はみられるものの術後経過は喘息非合併例と比較して有意に不良であることを示した<sup>28)</sup>。われわれも、副鼻腔粘膜に好酸球浸潤を認めた手術患者を対象に臨床的あるいは免疫学的病態にアレルギー性鼻炎、アトピーあるいは喘息の有無が関与するのか検討した。その結果、嗅覚障害などの合併症、鼻茸の程度、副鼻腔CTスコアあるいは術後再発にはアレルギー性鼻炎やアトピーの存在は関与せず、喘息を合併している群でその臨床徴候が有意に悪化した(図3)。さらに、副鼻腔粘膜内EG2陽性好酸球数は喘息群で有意に高値であり(図3)、さらにEG2陽性好酸球数は末梢血好酸球数や副鼻腔CTスコアあるいは副鼻腔粘膜内CD3陽性T細胞と有意な正の相関を示した。以上のことから、副鼻腔炎の難治化にはアレルギー性鼻炎やアトピーよりも喘息がその重症度や予後に大きく影響していることが明

らかとなった<sup>29)</sup>。これらのことより、いわゆる好酸球性副鼻腔炎が“asthma of the upper airways(上気道の喘息)”を反映する病態であることが示唆され<sup>30)</sup>、好酸球性副鼻腔炎と喘息との連鎖は重要なOne airway, one diseaseである。

## 2. 好酸球性中耳炎と喘息との連鎖

好酸球性中耳炎(eosinophilic otitis media)とは、ニカワ状の非常に粘稠な中耳貯留液を認め慢性に経過する難治性中耳炎である。中耳粘膜や貯留液には多数の好酸球を認め、脱顆粒している場合が多い。滲出性中耳炎として発症するが、進行すると鼓膜穿孔を生じ慢性中耳炎の形態を示す場合や、高度な粘膜腫脹から肉芽形成を生じることもある<sup>31)</sup>。後者の場合は感音難聴を合併し、最終的に聾となることも報告されている。成人に発症し、大多数の患者は好酸球性副鼻腔炎と喘息が先行することから、また喘息非合併例では比較的重症化しない傾向があることから、本疾患の発症および増悪に上下気道の病態が強く関与している可能性が示唆されている<sup>32)</sup>。Nonakaらは、滲出性中耳炎患者の中耳貯留液中のIL-5濃度は、喘息合併例で非

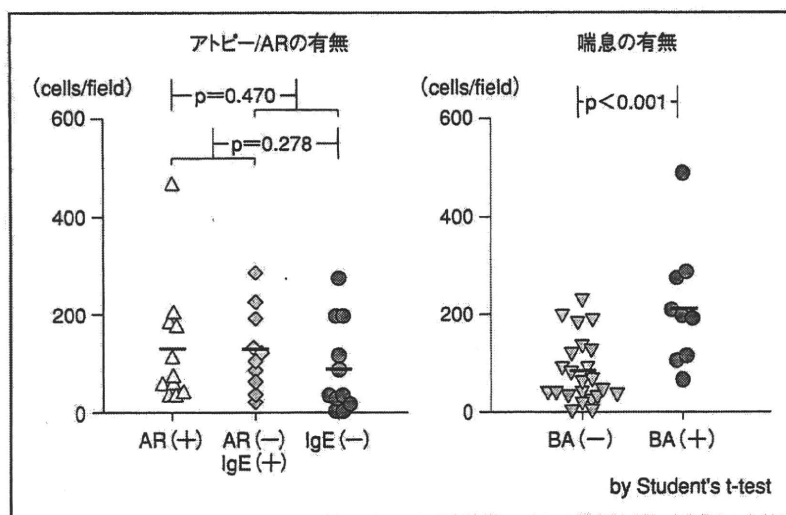


図3. アレルギー性鼻炎、アトピー、喘息が副鼻腔粘膜浸潤EG2陽性好酸球数に与える影響  
AR: アレルギー性鼻炎, IgE: 吸入アレルギー感作, BA: 喘息