

新潟アレルギー研究会誌

第 51 回 研 究 会 記 録
Vol.30, 2008

新 潟 ア レ ル ギ ー 研 究 会

第51 新潟アレルギー研究会

日時：平成20年5月24日（土）15：30～18：00

場所：新潟ユニゾンプラザ 4F 大会議室 新潟市中央区上所2-2-2 Tel025(281)5511

目 次

一般演題（15：30～16：00）座長：日本歯科大学耳鼻咽喉科 教授 五十嵐 文雄 先生

1. 「アレルギー性鼻炎の手術療法」

長岡赤十字病院 耳鼻咽喉科 川崎 克 先生

2. 「新潟県のスギ花粉症の現状について」 -10年間のスギ花粉症調査結果より-

鈴木耳鼻咽喉科医院 院長 鈴木 正治 先生

話題提供（16：00～16：15）

「アレルギー最近の話題」

大日本住友製薬株式会社 学術推進部

教育講演（16：15～16：45）座長：鈴木耳鼻咽喉科 院長 鈴木 正治 先生

「蕁麻疹治療のガイドラインについて」

皮膚科まるやまクリニック 院長 丸山 友裕 先生

特別講演（17：00～18：00）座長：新潟大学耳鼻咽喉科 教授 高橋 姿 先生

「花粉症の発症予防と新しい治療法」

福井大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授 藤枝 重治 先生

共催 新潟アレルギー研究会／日本アレルギー協会北関東支部／大日本住友製薬株式会社

後援 新潟県医師会／新潟県薬剤師会／新潟県病院薬剤師会

※ 本研究会へのご発表とご出席は日本アレルギー学会認定医制度、専門医制度への申請及び認定医・専門医の更新に必要な単位となり、出席者には2単位、発表者（筆頭者）には2単位が与えられます。
尚、本研究会は日本医師会生涯教育制度の新潟県医師会生涯教育講座に指定されております。

アレルギー性鼻炎の手術療法

長岡赤十字病院 耳鼻咽喉科 川崎 克

はじめに

アレルギー性鼻炎に対する下鼻甲粘膜切除術にはさまざまな方法がある。一般的にはレーザー治療が有名で効果も高い。しかしその他の方法もある。われわれは2001年からマイクロデブリッターを使用し、下鼻甲介粘膜切除術を行っているが、一定の治療効果が得られたので報告する。

対象

2005年から2007年までに当科でマイクロデブリッター（Medtronic社製）を使用して手術を行った20症例で、アレルギー性鼻炎と確定診断され、術後経過を確認できた20症例男性13例、女性7例である。

方法

1 性別・年齢、2 手術方法、手術時間、3 合併症、4 出血量、5 手術後改善状態、6 再手術症例の有無につき検討した。

結果

1.性別・年齢：男性13例、女性7例 2.手術方法：下鼻甲介粘膜切除術単独11例、鼻中隔矯正術併用9例 手術時間：単独例18分、併用例47分 3.合併症：気管支喘息気管支喘息8例、アトピー性皮膚炎 1例 4.出血：手術中は全例少量であったが術後ガーゼ抜去時に3例にガーゼ止血を要する症例があった。5.手術後改善状態：症状は全例改善、CTでは術前後の比較では19例で改善、1例は不変であった。6.再手術例：再手術を要した症例は今のところはない。

考察・まとめ

レーザー、高周波電気凝固装置と同様にマイクロデブリッターも粘膜固有層まで切除可能である。機械的に粘膜を切除することから、他の方法による下鼻甲介粘膜切除術と同等またはそれ以上の効果があると考えられる。しかし術後に出血やや多いため、入院をしたほうが安全に手術ができると考えられた。

新潟県のスギ花粉症の現状について

-10年間のスギ花粉症調査結果より-

鈴木耳鼻咽喉科医院 院長 鈴木 正治

スギ花粉症の病態は気象や地理的条件など様々な要因の影響を受けるため、その地域ごとに多少異なっています。そこで、新潟県におけるスギ花粉症の現況を知るために、10年前より県内の耳鼻咽喉科施設が共同で調査を行っています。今回、10年間の調査結果の検討を行ったので、報告しました。

表1に示す16施設がこれまで本調査に参加しています。上越、中越、下越の耳鼻咽喉科診療所および病院が含まれています。

対象は2月から4月までの間に各施設を受診したスギ花粉症患者です。調査方法は、患者本人(保護者)に問診表を記入してもらい、それを集計して統計的検討を加えました。

図1は新潟市における年度ごとのスギ花粉飛散総数です。新潟県保健環境科学研究所の公表しているデータを使用しています。1995年と2005年の大量飛散がまず目に付きますが、前の10年と比べて最近10年の飛散数が全体的に多くなっていることが重要です。以前は、新潟県のスギ花粉飛散は少ないと言われておりましたが、最近は全国的にみても決して少なくはありません。

図2は最近4年間の日々の飛散数を折れ線グラフにしたものです。飛散数のグラフは、早かった2007年と遅かった2005年では約1ヶ月の開きがあります。新潟県内の飛散は、2月末～3月初めに開始し、3月中旬～下旬にピークに達し、ゴールデンウィーク頃に終了するのが平均的です。

図3は飛散総数と1施設あたりの患者数を示したものです。2005年は飛散総数、患者数共に多くなっていますが、2007年は前年より飛散総数は多くなっていますが患者数は少なくなっています。花粉症の症状は飛散総数のみでなく、飛散パターンや飛散前のウイルス感染など、いろいろな要因が関与していると考えられます。

図4は昨年(2006年)の日々の飛散数に症状発現日と初診日を重ねたグラフです。早期に飛散開始になったのが特徴的です。また、2月初めから症状が発現していますが、実際に受診するのは花粉飛散数が増加してからで、特に大量飛散後の2日間の受診者が多くなっています。これは、軽い症状を自覚した時点では受診せず、症状が強くなってから受診するためと考えられます。この傾向は、10年間あまり変わっていないようです。

図5は初診時の重症度を年度ごとにみたものです。徐々に軽症および無症状で受診する(初期療法)率が大きくなってきていましたが、2007年は飛散開始が非常に早かったため症状が強くなったからの受診が多くなったと思われます。

以上、新潟県のスギ花粉症の現況について報告しました。特に注目すべき点は、県内の花粉飛散

数が近年増加していることと、軽症および無症状で受診する初期療法が増加してはいるものの、症状が強くなってから受診する傾向がまだ強いことでした。

新潟県スギ花粉症調査

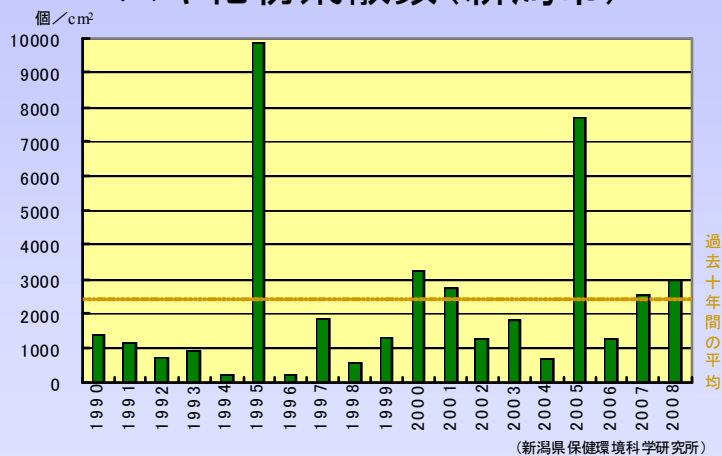
参加施設

鈴木耳鼻咽喉科医院(新潟市)	鳥居耳鼻咽喉科医院(新潟市)
さとう耳鼻科クリニック(新潟市)	はたの耳鼻科クリニック(新潟市)
寺久保耳鼻咽喉科医院(新潟市)	白石耳鼻咽喉科医院(新潟市)
富山耳鼻咽喉科医院(新潟市)	小出耳鼻咽喉科医院(新潟市)
松澤耳鼻咽喉科医院(新発田市)	県立新発田病院耳鼻科(新発田市)
渋谷医院(五泉市)	長岡赤十字病院耳鼻科(長岡市)
野々村医院(長岡市)	長岡中央総合病院耳鼻科(長岡市)
近藤耳鼻咽喉科医院(柏崎市)	安田耳鼻咽喉科医院(上越市)

新潟県環境科学研究所

表1. 新潟県スギ花粉症調査参加施設

スギ花粉飛散数(新潟市)



新潟県環境科学研究所

図1. 年度別スギ花粉飛散数(新潟市)

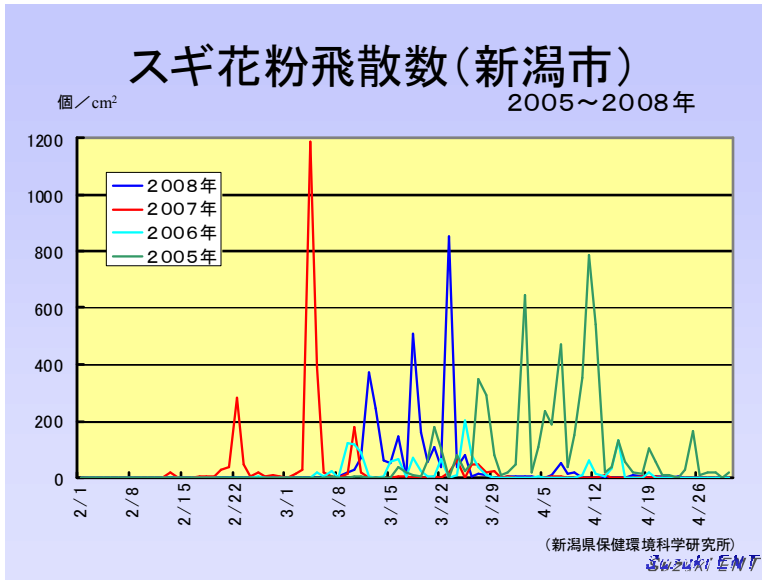


図 2. 最近 4 年間のスギ花粉飛散状況 (新潟市)

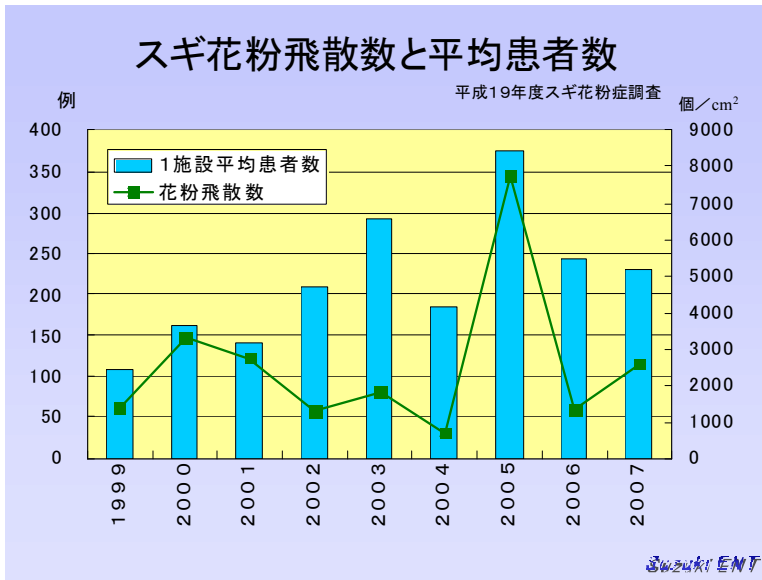


図 3. スギ花粉飛散数と平均患者数

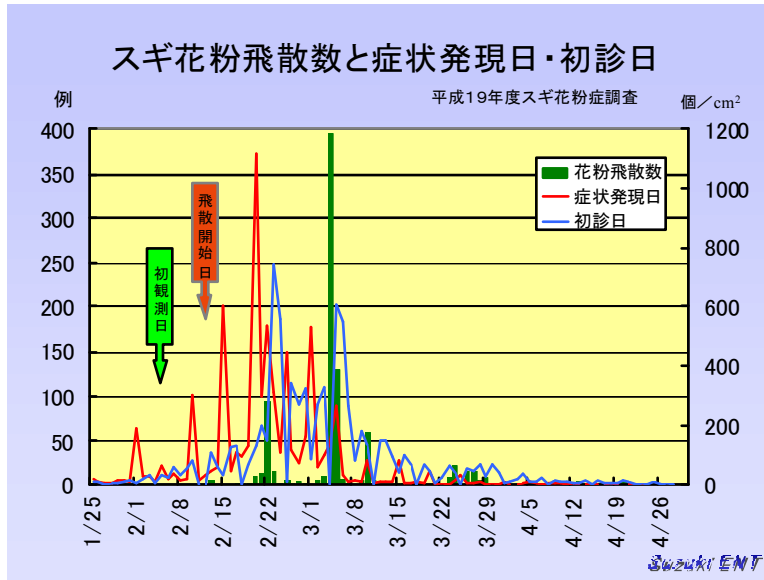


図4. スギ花粉飛散数と症状発現日・初診日

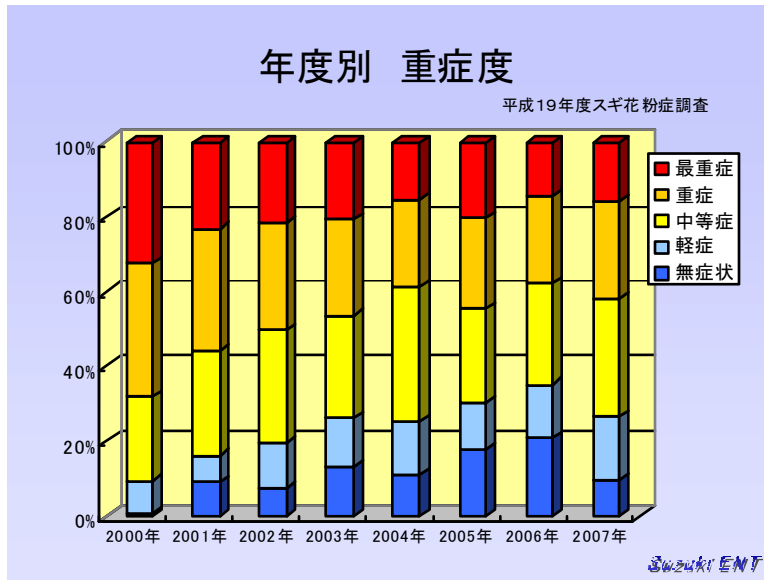


図5. 年度別の重症度

花粉症の発症予防と新しい治療法

福井大学医学部 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授 藤枝 重治

ここ十年、アレルギー疾患の増加がマスコミで取り上げられ、2月～4月のスギ花粉の飛散期には、連日スギ花粉症に関する記事やニュースに遭遇する。最新の疫学調査では、アレルギー性鼻炎の罹患率は全人口の17～19%と報告され¹⁾、大きな社会問題としてクローズアップされている。そのうち通年性アレルギー性鼻炎はアレルギーマーチといわれる食餌性アレルギー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息（アトピー型）との関連が高く、血清中非特異的IgEが高値を示すことが多い。

2002年、KiHAC研究会の事業として福井大学医学部耳鼻咽喉科（研究代表：藤枝重治、12施設）ならびに関西医科大学耳鼻咽喉科関連病院（研究代表：久保伸夫、8施設）において、血清中ダニ特異的IgEが陽性でありかつ症状を有す通年性患者：803名に対するアレルギーマーチに関するアンケート調査を行った²⁾。その結果、通年性の発症年齢は平均15.3歳であった。小児喘息の合併率は22.1%、アトピー性皮膚炎の合併は29.7%であった。小児喘息を合併している患者の通年性発症年齢は、平均10.3歳であり、小児喘息非合併患者の平均16.8歳に比較して、有意に低い年齢であった。同様にアトピー性皮膚炎を合併している患者の通年性発症年齢は、平均11.9歳であり、アトピー性皮膚炎非合併患者の鼻炎発症年齢は平均17.1歳を示し、小児喘息と同様の結果であった。以上のことは、アトピー素因のあるものは、通年性発症年齢が低いことを証明している。

次に小児喘息、アトピー性皮膚炎の自然寛解率を調べると、小児喘息57%、アトピー性皮膚炎50%であった。それら自然寛解年齢とアレルギー性鼻炎発症の年齢を調べてみるとアトピー性皮膚炎が自然寛解する平均年齢は8.6歳、小児喘息が自然寛解する平均年齢が9.5歳、通年性アレルギー性鼻炎が発症するのが平均10.3歳であった。さらにこれらの対象者でスギ花粉症が発症した平均年齢を調べると22.7歳であった。すなわち、アトピー性皮膚炎・小児喘息が順次よくなり、その後通年性アレルギー性鼻炎が発症し、さらにスギ花粉症が発症するといったマーチが起こることが判明した。

花粉症にならないために

アレルギー性鼻炎発症の原因は多くの因子が関与する。我々臨床家がまず対策を取れるのは、10歳で発症した通年性アレルギー性鼻炎患者において22歳での花粉に対する反応を阻止することである。そこで独断と偏見で提唱するのが以下のごとくである。

内分泌攪乱物質を避ける

IgE産生を亢進させる環境因子の代表的物質は、ディーゼルエンジンからなる自動車・バス・ト

ラックから排出されるディーゼル排出粒子 (diesel exhaust enhances :DEP) である。東京都が、ディーゼル車の規制を始めたのは、記憶に新しいと思う。DEP と IgE 産生については詳細に調べられているが、多くの結論は「DEP は IgE 産生を亢進し、アレルギー反応を増強する」である 3)。内分泌攪乱物質は、エストロゲン様の作用をはじめ生体内の内分泌ホルモンの分泌に影響を及ぼし、生殖・内分泌、精神状態までも深く関与している物質であるが、DEP の成分であったベンゾピレンも内分泌攪乱物質の一つである。環境庁の「河川水中の外因性内分泌攪乱物質の実態概況調査」の対象品目 (<http://www.env.go.jp/chemi/end/priority.html>) の中から、幾つかの項目に関し IgE 産生への影響を調べたが、統計学的に有意な IgE 産生亢進を認めなかった。しかし、特定の割合 (25% から 40%) の人に IgE 産生亢進を認めた。このことは、現在のアレルギー性鼻炎患者の頻度に照らし合わせると、理論的に内分泌攪乱物質もアレルギー性鼻炎の原因の一つであると考えられる。よってできるだけ化学物質を避け、旬の時期に旬のものを食べた方が良いと考える。

細菌感染の重要性

アレルギー性鼻炎罹患率の増加原因の一つに、「hygiene hypothesis」が挙げられている。すなわち、きれい過ぎる環境、抗生物質などの過剰投与、抗菌に対する過敏さ (抗菌グッズなど) であり、生活に影響を及ぼさないもしくは問題の少ない細菌感染やウイルス感染が低下していることによるとされている。元来、誕生時には、免疫反応は Th2 の方に傾いており、感染などによって Th1 に次第に傾き、バランスが取れるようになってくるといわれている。それは生物の進化の過程において、細菌など (真核細胞) の DNA はメチル化を受けていない (非メチル化) が、哺乳動物になると DNA はメチル化され、細菌などの非メチル化 DNA を免疫担当細胞が認識し排除する自然免疫によるとされる。樹状細胞は、非メチル化 DNA を認識し、IFN α 、IFN β 、IFN γ 、IL-12 を産生し、Th1 細胞を誘導する。CpG は、真核細胞に含まれるようなメチル化されていない DNA で、シトシン (C) とグアニン (G) が順に結合した塩基配列している。実際には、CpG の塩基配列を中心とする約 20 塩基の合成単鎖 DNA (重合した DNA、CpG-DNA) である。この CpG モチーフが、アレルギー疾患に対する次世代型治療の手段として、多くの研究者、医師に注目されることとなった 4)。

CpG-DNA は簡単に人工合成できるが、強力な炎症誘導作用もあるので、単独での治療はまず不可能であった。しかし抗原と CpG-DNA を結合させることによって、投与する CpG-DNA 量を 100 分の 1 に減量させることが可能となり、カナダと米国においてブタクサ花粉アレルギーワクチン (Amb a1) と CpG-DNA を結合させた化合物 (AIC: Amb a1-immunostimulatory phosphorothioate oligonucleotide conjugate) による臨床治験が行なわれ、その結果翌年の花粉ピーク時における鼻症状と喘息症状を抑えることがわかったが、重篤な副反応はなかった 5)。本当に安全に使用できるかはまだはっきりしないので、追試の結果、とりわけ長期投与による効果報告

が待たれる。

食事の内容を考える 6)

授乳時は、腸管免疫の発達が不十分である。早期（生後4ヶ月前）の穀物などの離乳食導入は、花粉に対するIgE産生を亢進する。これは、離乳食に含まれる抗原が各種花粉抗原と交叉反応するためだと説明されている。幼少時は、農場の新鮮な非加熱ミルクを飲んだ方が、IgE産生を抑える。非加熱ミルクに含まれる、グラム陽性菌やLPSなどによる自然免疫の活性化によるとされる。

これまで8歳から12歳の喘息患者において ω -3系脂肪酸中心の食事（魚中心）と ω -6系脂肪酸中心の食事（肉、油の多い魚中心）を二重盲検的に検討すると、血清中 ω -3系脂肪酸の濃度は、 ω -3系脂肪酸中心の食事の群が高く、TNF α の産生が低下しアレルギー反応が抑制された。13歳から17歳にレバー、油で揚げたおかず、肉を摂取すると血清中IgEが亢進した。これらは、蛋白や炭水化物よりも脂肪を多く含んだ高カロリー食であり、総カロリーの上昇と総脂肪酸の過剰摂取が喘息増加に傾き、一方ビタミンAとビタミンCは、喘息の低下に関連していた。またビタミンEはIgE産生を抑制すると報告している。総合すると、あまり脂肪の多い食事はさけ、野菜などで十分ビタミンをとり、魚重視の食事をした方が、IgE産生は亢進しない。感染症を起こさない程度の細菌混入が、IgE産生を抑制する。

酸化ストレスを避ける

現在の社会はストレスが蔓延している。精神的なストレスや内分泌攪乱物質の摂取などは、細胞内において酸化ストレスを誘導する。その対応も重要である。精神的ストレスの解除・解放、還元作用のある食物の摂取が推奨される。その代表的な物質が、ビタミンである。すなわち前述の食事の重要性が理解できると思われる。

舌下免疫療法

これまでも抗原特異的免疫療法として、皮下注射を中心とした減感作療法が行なわれてきた。しかし、その効果を認める患者は約50%であり、効果の程度は、抗ヒスタミン薬やステロイド点鼻に比べ低く、注射時には必ず痛みを伴い、さらに全身発赤、喘息誘発、アナフィラキシーショックの可能性を含んでいる7)。そのためアレルギーを専門としている小児科医でも、最近は減感作療法を全く行わず、逆に減感作療法自身を疑問視している。それを解決する方法として、舌下による減感作療法（いわゆる経口減感作療法）が出現してきた。欧米では、すでに各種花粉症に対して行なわれており、皮下注射と同等もしくはそれ以上の効果を認めている。

本邦でも、免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業（厚生労働科学研究費）の一つとして（主任：大久保公裕・日本医大）多施設でのスギ花粉症に対する舌下免疫療法二重盲検試験を実施中

ある。平成 15 年秋から 20 名、平成 16 年秋から 25 名、平成 17 年秋から 60 名、平成 18 年秋から 34 名なる舌下免疫療法二重盲検試験を行ってきた。その結果、スギ花粉飛散期に実薬群は偽薬群に比べ Symptom-medication score が有意に優れていた。実薬群では、スギ飛散期の Medication score が 3 年目までの施行年数に反比例して、有意に減少していった。スギ飛散期ピーク時に全く内服、点鼻、点眼を行わなかった者の割合は、治療施行 1 年目 22%、2 年目 43%、3 年目 50%と有意に増加した。副反応は 1 例（咳）を認めたが、対象者が自宅で治療できることに満足され、治療の継続を強く希望された。今後とても期待できると思われる 8）。

舌下免疫療法の効果発現機序を検討するために、二重盲検試験の患者血清を用いて、網羅的蛋白解析を行った。これは血清を二次元電気泳動し、各スポット（各蛋白）の発現強度を解析し、スポットの質量分析を行う手法である。血清中の全蛋白がスポット化され、これを数値化して治療前後で比較できる。その結果、実薬群でのみ特異的に上昇する蛋白が 8 種類得られた。そのうち 2 つの脂質関連蛋白 A、B と免疫関連蛋白 C、炎症関連蛋白 Y、Z の 5 種類の蛋白を同定しえた。本申請書では、特許申請予定のためこの 5 種類を略語と呼ぶ。蛋白 A では、臨床効果が得られた患者血清では有意に上昇し、治療効果がなかった症例や偽薬群では変動を認めなかった。この蛋白 A は代謝に関する物質であるが、ほとんど調べられていない蛋白であった。最近、蛋白 A が抗炎症作用と抗酸化作用があると報告されるとともに、蛋白 A の遺伝子多型解析では、アトピー疾患関連遺伝子多型と有意に相関していることも報告された。以上から、蛋白 A が新規治療薬になりうる可能性が高いと考えた。また免疫関連蛋白 C もアナフィラキシーと関連深い蛋白であり、炎症関連蛋白 X、Y も抗炎症に関与する可能性が高い蛋白であるが、ほとんど調べられていない蛋白であった。蛋白 B は、全くアレルギー・炎症に関して調べられていない蛋白であった。

遺伝子多型検索

1590 名のデータベース解析を行った結果、20 歳代、30 歳代、40 歳代での血清中スギ特異的 IgE 抗体陽性率は、それぞれ 58%、48%、49%であったが、症状発現率は 37%、35%、38%であった。すなわちこの 10%~20%は、感作成立後何らかの免疫学的機序で症状発現が抑えられていることを意味している。この機序を解明することは、将来スギ花粉症を発症するかも知れない幼児や児童の発症予防の切り札として使用できる可能性を示唆する。

文献

- 1) Okuda M : Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. Ann Allergy Asthma Immunol 91:288~96, 2003.
- 2) 藤枝重治 : アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎. アレルギー・免疫 11:14-21, 2004.

- 3) 藤枝重治、高橋昇、山本英之、他：内分泌攪乱物質を IgE・ケモカイン産生. 耳鼻免疫アレルギー 22:6-12, 2004.
- 4) 藤枝重治：CpG-DNA 抗原療法. アレルギー・免疫 10:56-66, 2003.
- 5) Tulic MK, Fiset PO, Christodoulopoulos P, et al.: Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. J Allergy Clin Immunol 113:235~241, 2004.
- 6) 藤枝重治、高橋昇、山本英之、他：IgE 産生と環境因子. 喘息 17:33-38, 2004.
- 7) 藤枝重治, 本多徳行, 山田満美, 他. : 減感作療法の EBM. 日鼻誌 41:13~18, 2002.
- 8) 藤枝重治、山田武千代、高橋 昇：アレルギー性鼻炎治療の将来展望. 耳鼻臨床 97:757-765, 2004.