

鼻アレルギー減感作療法の治療成績とその客観的評価

第2編 スギ花粉症

三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室

鵜飼幸太郎 雨皿 亮 増田佐和子 中本節夫
大川親久 岡本耕典 坂倉康夫

最近の三重大学耳鼻科外来において施行しているスギ花粉減感作治療効果を報告した。スギ花粉減感作治療患者20例、スギ花粉症と診断された非減感作群18例である。減感作方法は50%増量法で行った。鼻自覚症状、他覚検査を評価項目とした。症例数が少ないため非減感作群との間で検討した。

その結果有意な自覚症状の改善がみられなかったが、鼻粘膜肥満細胞、血清特異 IgG4抗体、ヒスタミン過敏性で有意な改善をみた。スギ花粉症に対しても減感作を基礎治療とし、これに薬物療法を併用して症状をコントロールするのが最適と考えられた。

Key words: clinical efficacy — hyposensitization — nasal allergy — pathophysiological condition

はじめに

スギ花粉症に対する減感作療法の治療効果が通年性鼻アレルギーのそれぞれに比べ著しく悪いことは日常臨床においてしばしば経験しているところである。この理由の1つとして毎年飛散する花粉量が異なるため臨床的評価を各年度ごとにすることが難しいことがあげられる。

今回スギ花粉症に対する減感作治療の臨床成績と客観的評価をおこなったので報告する。

対 象

1990年11月の非飛散期と1991年3月の飛散期に検討しえたスギ花粉減感作治療中または治療を受けたことのある津市内に在住の患者20例（中止後5年経過したもの4例、4年経過4例、2年経過3例、1年経過2例）を対象とした。男6例、女14例でありいずれも15歳以上の成人である。平均年齢 47.7 ± 9.2 歳、減感作治療期間は 9.5 ± 4.3 年、最短1年、最長15年で1991年3月の飛散期まで継続中のもの7例、過去5年以内に中止したもの13例である。対照である非減感作群は、1991

年3月の飛散期に当科外来を受診しスギ花粉症と診断され過去に減感作治療を受けていない津市内在住の患者16例である。男8例、女8例、15歳以下の小児1例（14歳女）、残りの15例は15歳以上であった。なお、対象とした減感作群20例、非減感作群16例について今回検討を行った時点まで、薬物療法は全く行われなかった。

使用抗原および減感作治療法

治療用スギ花粉エキスを（トリイ）を希釈液（トリイ）にて希釈し減感作治療用エキスとした。

減感作の方法は皮内反応閾値の10倍希釈濃度0.02 mlを初回量とし、50%増量にて可能な場合は最高1000倍の0.5mlを維持量とした。治療開始から5年を治療期間の目標とした¹⁾。注射間隔は維持量に達するまで週1回、その後維持量を2週間隔で4回、3週間隔4回、4週間隔4回行い以後月1回の割合で継続した。

研究方法

1991年のスギ花粉飛散期間中に来院した非減感作16例と減感作20例につき比較した。ヒスタミン過敏性については同一症例につき1990年11月の非飛散期にも測

Received: August 9, 1993

Accepted: December 1, 1993

定した。

スギ花粉は三重県津市内の三重大学医学部研究棟屋上(約20m)をダーラム型花粉採集器を設置し毎日1日1回午後4時に測定した²⁾。

検討項目はアレルギー日記よりみた、1日の平均くしゃみ発作回数、擤鼻回数、鼻閉の程度³⁾、重症罹患日数、自覚症状の重症度³⁾、鼻粘膜擦過組織中の肥満細胞数⁴⁾、血清スギ特異IgG4抗体⁵⁾、鼻粘膜ヒスタミン過敏性閾値⁶⁾である。鼻アレルギー日記は1月中旬からスギ花粉症患者に配布し毎日のくしゃみ発作回数、擤鼻回数、鼻閉の程度につき4月末日まで毎日記録させた。なお鼻閉の程度および重症度は卅、卅、+、-をそれぞれ3、2、1、0とスコア化し検討した。

検定はpaired t 検定、対応のないt 検定 χ^2 検定を用いた。

結 果

1991年の津市におけるスギ花粉飛散総数は5999個/cm²で過去10年間の測定で2番目に大量飛散した年であった。3月の1カ月間における津市在住患者の重症罹患日数はTable 1に示したごとく非減感作群16例

Table 1 The number of days suffered from severe nasal symptoms in patients with Japanese cedar pollinosis for one month on March, 1991

non-sensitization group	15.0±2.5(n=13)
hyposensitization group	17.3±2.3(n=20)
continued group	16.6±4.2(n=7)
discontinued group	17.5±2.8(n=13)

Table 2 The number of sneezing attack per day in patients with Japanese cedar pollinosis

Date	Number of pollens	Non-sensitization n=13	Hyposensitization n=20
March-1	8	1.5±0.7	1.9±0.6
2	3	2.2±1.2	1.8±0.6
3	7	6.2±2.7	4.4±1.7
4	17	5.1±1.8	7.2±2.1
5	97	6.9±2.4	7.6±2.3
6	130	11.8±3.9	7.8±1.5
7	287	10.1±3.5	9.0±1.7

Mean±SE

Table 3 The number of nasal blowings per day in patients with Japanese cedar pollinosis

Date	Number of pollens	Non-sensitization n=13	Hyposensitization n=20
March-1	8	0.4±0.3	1.2±0.5
2	3	1.9±1.2	1.9±1.0
3	7	5.6±2.9	4.5±1.9
4	17	5.9±2.5	6.6±2.5
5	97	7.0±2.7	7.8±2.4
6	130	11.8±3.8	11.3±2.9
7	287	11.0±3.3	12.8±2.5

Mean±SE

Table 4 The grade of nasal congestion per day in patients with Japanese cedar pollinosis

Date	Non-sensitization n=13	Hyposensitization n=20
3/1	0±0	0.3±0.1
2	0.2±0.2	0.2±0.1
3	0.3±0.2	0.2±0.1
4	0.5±0.2	0.3±0.1
5	0.5±0.2	0.3±0.1
6	0.6±0.2	0.6±0.1
7	0.5±0.2	0.7±0.2

Mean±SE

Table 5 The severity of nasal symptoms per day in patients with Japanese cedar pollinosis

Date	Non-sensitization	Hyposensitization
3/1	0.5±0.2	1.3±0.3
2	0.9±0.3	1.2±0.3
3	1.2±0.3	1.6±0.2
4	1.4±0.3	1.8±0.3
5	1.6±0.3	2.0±0.3
6	2.3±0.2	2.5±0.2
7	2.3±0.2	2.7±0.1

Mean±SE

Grade of nasal symptom score

none : 0
mild : 1
moderate : 2
severe : 3

中アレルギー日記を記録した13例、減感作群7例、減感作中止群13例の間に有意な差はなく平均15~17日間であった。花粉飛散期間中における鼻アレルギー日記より算出した1日のくしゃみ発作回数、擤鼻回数、鼻閉の程度は、Table 2, 3, 4に示した。減感作継続中

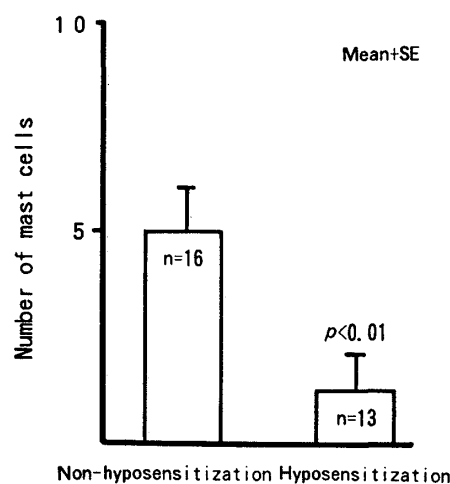


Fig. 1. The effect of hyposensitization and non-hyposensitization with sugi pollen on the number of mast cells in nasal mucosa in season.

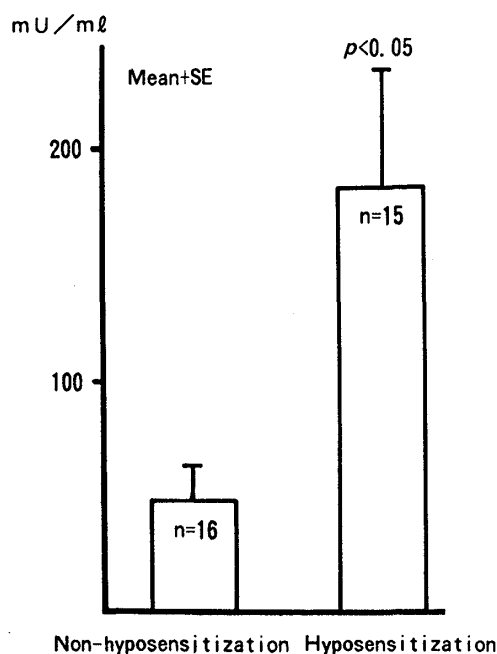


Fig. 2. The effect of hyposensitization and non-hyposensitization with sugi pollen on specific IgG4 antibody in season.

のものと減感作中止のものとの間には有意差がなかった。そこでこれらを合わせて減感作群とした。その結果非減感作群も減感作群もくしゃみ発作回数、擤鼻回数は3月3日より中等度以上(1日5回以上)の症状を3月6日より重症(1日10回以上)を呈し、減感作群で幾分低値を示したが両群間に有意差はみとめられなかった。鼻閉の程度も両群間に差はなかった。重症度をスコア化し比較検討したのがTable 5である。平均値が中等症以上になったのは、減感作群で3月5日か

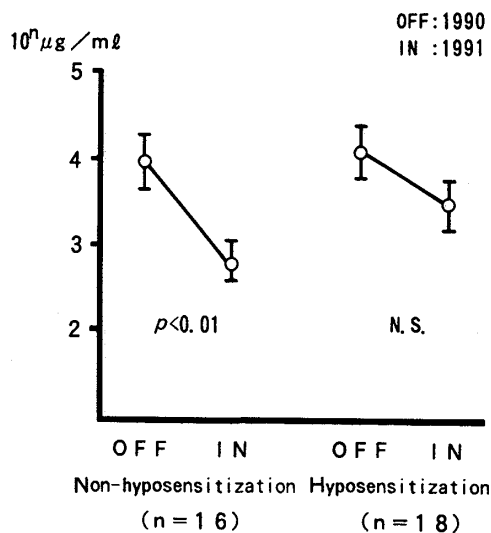


Fig. 3. The effect of hyposensitization and non-hyposensitization with sugi pollen on the threshold of nasal hypersensitivity to histamine.

ら非減感作群では3月6日からであったが両群間に有意な差はみられなかった。1991年の津市における飛散は2月28日から始まり、3月4日には2桁の17個、3月6日には3桁の130個を記録した。

下鼻甲粘膜擦過組織をサイトスピンにてスライドグラスに塗抹し肥満細胞数を1000個の上皮細胞に対する絶対値で検討すると、減感作群は非減感作群に比べ有意な減少を認めた(Fig. 1)。同様の方法で測定した標本中に肥満細胞があるかないかの陽性率で検討すると、非減感作群13/16, 81.3%, 減感作群6/13, 46.2%であり、減感作群で有意な($p<0.05$)低下をみとめた。スギ特異IgG4抗体は非減感作群に比べ減感作群で約4倍の有意な増加を示した(Fig. 2)。減感作継続群 266.7 ± 85.0 と減感作中止群 286.2 ± 74.1 の間には有意差はみられなかった。同一患者個々の非季節時と季節時におけるヒスタミン過敏性の変動はFig. 3に示した。非減感作群では季節前に比べ季節時に有意な過敏性閾値の低下を示したが、減感作群では有意な変動がみられなかった。

考 察

鼻アレルギーに対する治療法のうち減感作療法の占める割合は著しく高く⁷⁾、通年性ハウスダスト、ダニアレルギーでは、現在でも治療の第1選択として用いられている。しかし、スギ花粉症に関してはその有効率

がハウスダストのそれ⁸⁾⁹⁾に比べ低率で¹⁰⁾あり、必ずしも第1選択として用いられていないのが現状である。

スギ花粉症に対する減感作療法の難かしさは、スギ花粉の抗原性が、ロット番号により異なり、同じ量、同じ濃度で維持していても、突然アナフィラキシーショックを惹起することがあること、そのために維持量の濃度をあまりあげることができないこと、通年性鼻アレルギーとは異なり、臨床効果を正確に評価することが困難であること、等による。我々の過去の検討では5年間の減感作治療で50%の改善率が得られたにすぎなかった¹⁾。

スギ花粉減感作治療に対する臨床効果を正確に評価することが難しい理由として、1.花粉の飛散量が毎年異なること、2.飛散期においても毎日の飛散量が変化すること、3.対象とする患者の居住地は必ずしも花粉量測定地と一致しないことなどである。1, 2に関しては毎日鼻症状の状態を鼻アレルギー日記に記録することにより解決できる。しかし、現在までスギ花粉症の減感作治療成績について発表されているものは¹⁰⁾⁻¹²⁾、これらの因子を考慮して検討されたものは我々の抄録しうる範囲では皆無である。今回我々は、このような条件を満たすために測定地と同一地域に住んでいるスギ花粉症患者減感作治療群20例、非減感作群16例を対象とし、シーズン前から鼻アレルギー日記を毎日記録させ、しかも飛散開始後臨床症状が著しくなり投薬を開始せざるをえなくなるまでの状態について検討を行った。その結果重症罹患日数、重症度スコア、くしゃみ発作回数、擤鼻回数、鼻閉の程度に関し、減感作の有無で有意な差はみられなかった。しかしながら、客観的パラメーターとして用いた鼻粘膜擦過組織中の肥満細胞数、血清特異スギIgG4抗体、鼻粘膜ヒスタミン過敏性閾値に関してはいずれも減感作群で有意な改善をみとめた。通年性のハウスダスト・ダニ鼻アレルギーに対する減感作治療成績では、治療開始6カ月頃から臨床症状の有意な改善がみられ⁸⁾、2年継続すればそれ以上続けても中止しても臨床効果は継続することが報告されている⁹⁾¹¹⁾。そして臨床症状の改善と同様に早期から有意な改善がみられる客観的パラメーターとして特異抗原による鼻誘発反応、鼻粘膜擦過肥満細胞数、ヒスタミン鼻粘膜過敏性閾値、血中の好塩基球などである⁸⁾。今回のスギ花粉症に対する減感作治療成績では対象症例が少なかったため、治療期間別の検討を行うことができなかった。しかし非減感作群との比較において臨床症状に差はみられなかった

が、検討した客観的パラメーターについてはいずれも減感作群に有意な改善がみとめられた。自覚症状と客観的パラメーターとが相関しない原因として、現在治療用エキスとして用いられている抗原性の問題も指摘されている¹⁴⁾が、スギ花粉の場合、今回使用した1991年度のような大量飛散年度には一度に大量の抗原が曝露されるため症状の程度が激症となりハウスダスト減感作のような臨床効果が顕著に現われないのではないかと考えられる。客観的には過敏性や、肥満細胞は有意に改善しており血清特異IgG4抗体も上昇していることから、たとえ花粉飛散期の自覚症状に変化が出なくても、この治療法を基本として用い、これに加え症状に合わせて薬物療法を適宜併用するのが最適ではないかと考えられる。

まとめ

スギ花粉症に対する減感作で有意な自覚症状の改善はみられなかったが、鼻粘膜擦過組織中の肥満細胞数、血清スギ特異IgG4抗体、鼻粘膜ヒスタミン過敏性閾値は有意な改善をみた。スギ花粉症に対しても治療は減感作療法を基礎治療とし、これに薬物療法を併用して症状をコントロールするのが最適と考えられた。

文 献

- 1) 村井須美子, 鶴飼幸太郎, 雨皿 亮, 竹内万彦, 林秀俊, 坂倉康夫: スギ花粉症の減感作療法成績. 日耳鼻 89, 796 (抄録), 1986.
- 2) 長野 準, 勝田満江, 信太隆夫 著: “日本列島の空中花粉”, 2. 空中花粉検索法. 北隆館, 東京, pp. 5-6, 1978.
- 3) 奥田 稔: 抗アレルギー薬が多数開発されている. “鼻アレルギー”. 金原出版, 第2版, 東京, pp. 266-291, 1992.
- 4) Lee, H.S., Majima, Y., Sakakura, Y. and Kim, B.W.: A technique for quantitative cytology of nasal secretion. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 248, 406-408, 1991.
- 5) 中川武正, 高石敏昭, 宮本昭正, 杉 正人, 石毛雅夫: モノクローナル抗ヒトIgG₄抗体の作製とそのenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) への応用. アレルギー 34, 277-283, 1985.
- 6) 鶴飼幸太郎: 鼻粘膜過敏性試験. 臨床免疫 20(Suppl 13), 276-283, 1988.

- 7) 浜口富美, 鵜飼幸太郎, 原田 泉, 坂倉康夫: 小児鼻アレルギーにおよぼす成長の影響. アレルギー 33, 308-317, 1984.
- 8) 鵜飼幸太郎, 雨皿 亮, 増田佐和子, 中本節夫, 大川親久, 他: 鼻アレルギー減感作療法の治療成績とその客観的評価 第1編 ハウスダスト・ダニアレルギー. アレルギー 43, 16-21, 1994.
- 9) 伊藤由紀子, 坂倉康夫, 鵜飼幸太郎, 間島雄一, 三井 洋, 他: 当教室における鼻アレルギー減感作療法の遠隔成績. 耳鼻臨床 74, 948-958, 1981.
- 10) 藤田洋祐: スギ特異的減感作療法. “図説スギ花粉症” (信太隆夫 監修, 清水章治 編), 金原出版, 東京, pp.164-173, 1983.
- 11) 大塚博邦, 関はるみ, 大西正樹, 谷本秀司, 目沢朗憲, 他: スギ花粉症における減感作療法の遠隔成績—アンケート調査—. 日鼻誌 29, 241-246, 1991.
- 12) 油井泰雄: 免疫学的アプローチ. “図説スギ花粉症” (信太隆夫 監修, 清水章治 編), 金原出版, 東京, pp.111-127, 1983.
- 13) 片桐仁一: スギ花粉重合に関する研究. 日耳鼻 90, 1812-1822, 1988.

THE EVALUATION OF HYPOSENSITIZATION WITH SUGI POLLEN EXTRACTS IN PATIENTS WITH NASAL ALLERGY TO JAPANESE SUGI POLLEN

Kotaro Ukai, Ryo Amesara, Sawako Masuda, Setsuo Nakamoto, Chikahisa Ohkawa,
Kosuke Okamoto and Yasuo Sakakura

Department of Otorhinolaryngology, Mie University School of Medicine

We evaluated the clinical and pathophysiological efficacy of hyposensitization with Japanese sugi pollen extracts to sugi pollinosis.

Twenty patients with Japanese cedar pollinosis received hyposensitization with Japanese cedar pollen extracts for one to 15 years with a mean of 9.5 years were compared with 18 patients without hyposensitization.

The improvement of nasal symptoms was not found in patients with hyposensitization of sugi pollen extracts compared with patients with non-hyposensitization, but the number of mast cells in nasal scraping, nasal hypersensitivity to histamine, and specific sugi IgG4 antibody in serum was improved significantly compared with non-hyposensitization group. These findings suggest that the continuation of hyposensitization with sugi pollen extracts is recommendable as a basic treatment against seasonal nasal allergy.