

スギ花粉症の症状終了時期に関する検討 —1995年の症状終了時期の調査と症状終了時期に 関与する要因について—

国立津病院耳鼻咽喉科

伊藤由紀子 高橋志光 松浦 徹 小林正佳

1995年のスギ花粉症患者219例について、鼻症状の終了時期を調査した。また終了時期に関与する要因について検討するため、121例にはスギ以外の主要抗原に対するCAP RASTを、53例には鼻粘膜ヒスタミン過敏性閾値および、鼻粘膜表層の擦過組織中の好塩基性細胞数と好酸球数の測定を、季節前、季節中、季節後に行った。

鼻症状終了時期のピークは4月下旬から5月上旬であり、70%の例ではスギ花粉飛散終了後も症状を有し、23%の例ではヒノキ科花粉飛散終了後も症状を有した。

5月以降まで鼻症状の続いた群(後期終了群)では、スギ、ヒノキ以外の樹木花粉に対するCAP RAST陽性率が4月末までに症状が終了した群(前期終了群)よりも有意に高かった。さらに後期終了群では、前期終了群よりも季節後の鼻粘膜ヒスタミン過敏性が有意に亢進していた。しかし季節後の好塩基性細胞数、好酸球数は前期終了群と後期終了群で有意差はなかった。

以上より、スギ、ヒノキ以外の樹木花粉に対する感作、季節後の非特異的鼻粘膜過敏性の亢進が、鼻症状終了時期に関与する要因として重要と考えられた。

Key words: basophilic cells — CAP RAST — Japanese cedar pollinosis — nasal hypersensitivity — termination of nasal symptoms

はじめに

スギ花粉の飛散が終了した後も、5月以降まで鼻症状が長引く例をしばしば経験する。しかし、スギ花粉症患者の終了時期の実態に関しては、われわれの調べた限り他に報告されていない。今回は1995年の鼻症状の終了時期の実態を調査し、終了時期に関与する要因についても検討した。

対象と方法

1) 鼻症状終了時期の調査

1995年1月から5月までに当科受診し、スギ花粉症と診断された230例に、症状終了時期に関する調査を行った。通年性の症状を有する例は除外した。11例は

追跡不可能であり、219例(男性84例、女性135例、平均年齢37.5歳)につき1995年季節時の鼻症状の終了時期をアレルギー外来にて、または電話、手紙によって6月下旬まで追跡調査した。症状終了時期は発症日とは異なり、正確な日を記憶している例が少ないため、3月中旬から6月下旬まで11区間に区切って問診した。症状の終了時期の判定は、日常生活の支障度がマイナスであり、薬剤を全く服用しなくてもほとんど無症状になった時期とした。

2) 重複感作抗原に対するIgE抗体の測定

対象は、上記の調査を行った例でスギに対するCAP RAST score 2以上の121例で減感作療法例は除外した。鼻症状終了時期が4月末までの前期終了群64例(男性23例、女性41例、平均年齢37.6歳)と、鼻症状終了時期が5月以降の後期終了群57例(男性20例、女性37例、平均年齢40.3歳)についてスギ以外の重複感作抗原に対するIgE抗体の測定をCAP RAST法で行った。抗原の種類はヒノキ、カモガヤ、ダニ(Df)、スギ、ヒノキ以外の樹木花粉としてコナラ、ハンノキ、ニレ、マツについて測定し、各抗原に対するCAP RAST陽

Received: June 26, 1996

Accepted: November 22, 1996

Abbreviations: Df *Dermatophagoides farinae*;
RAST radioallergosorbent test

性率を前期終了群と後期終了群で比較した。

3) 鼻粘膜ヒスタミン過敏性閾値および鼻粘膜表層の好塩基性細胞数と好酸球数の測定

上記2)の対象のうち、前期終了群27例（男性9例，女性18例，平均年齢43.7歳）と，後期終了群26例（男性6例，女性20例，平均年齢44.0歳）について鼻粘膜ヒスタミン過敏性閾値および鼻粘膜表層の好塩基性細胞数と好酸球数の測定を行った。季節前の測定は1月下旬から2月上旬に，季節中の測定は3月から4月に，季節後の測定は5月中旬から6月下旬までに行った。なお薬剤の使用に関しては，季節中に内服抗アレルギー剤，局所ステロイド剤を適宜使用したが，なるべく必要最小限とした。

鼻粘膜ヒスタミン過敏性閾値の測定は，浜口ら¹⁾の方法に従い， 10^2 から $10^5 \mu\text{g/ml}$ の4段階希釈液 $10 \mu\text{l}$ を両側下鼻甲介に滴下し，5分以内に鼻症状が誘発され

る最大希釈濃度を閾値とした。鼻粘膜表層の擦過組織中の好塩基性細胞数と好酸球数の測定は，下鼻甲介前端を阪大式両頭鋭匙で約 $2 \times 2 \text{ mm}$ 擦過してスライドグラスに薄くのばし，エオジノステイン（トリイ）で70秒間染色後400倍で顕鏡し，全視野で1000個以上を $\equiv$ ，100個以上を $\equiv$ ，10個以上を $+$ ，1個以上を $\pm$ ，全くなしを $-$ として5段階に分類して表示した。

4) 空中花粉飛散数の測定

当院屋上にダークラム型花粉捕集器を設置して，重力落下法により， 1 cm^2 あたりの花粉数を毎日計測した。花粉の飛散開始日は1月1日から初めて連続2日以上1個記録した最初の日，あるいは2個以上初めて記録した日とし，飛散終了日は連続して3日間0個を記録した最初の日とした²⁾。

5) 統計

図3はt検定，その他に関しては χ^2 検定を用いた。

Pollen counts/cm²/DAY
(mean of 5 days)

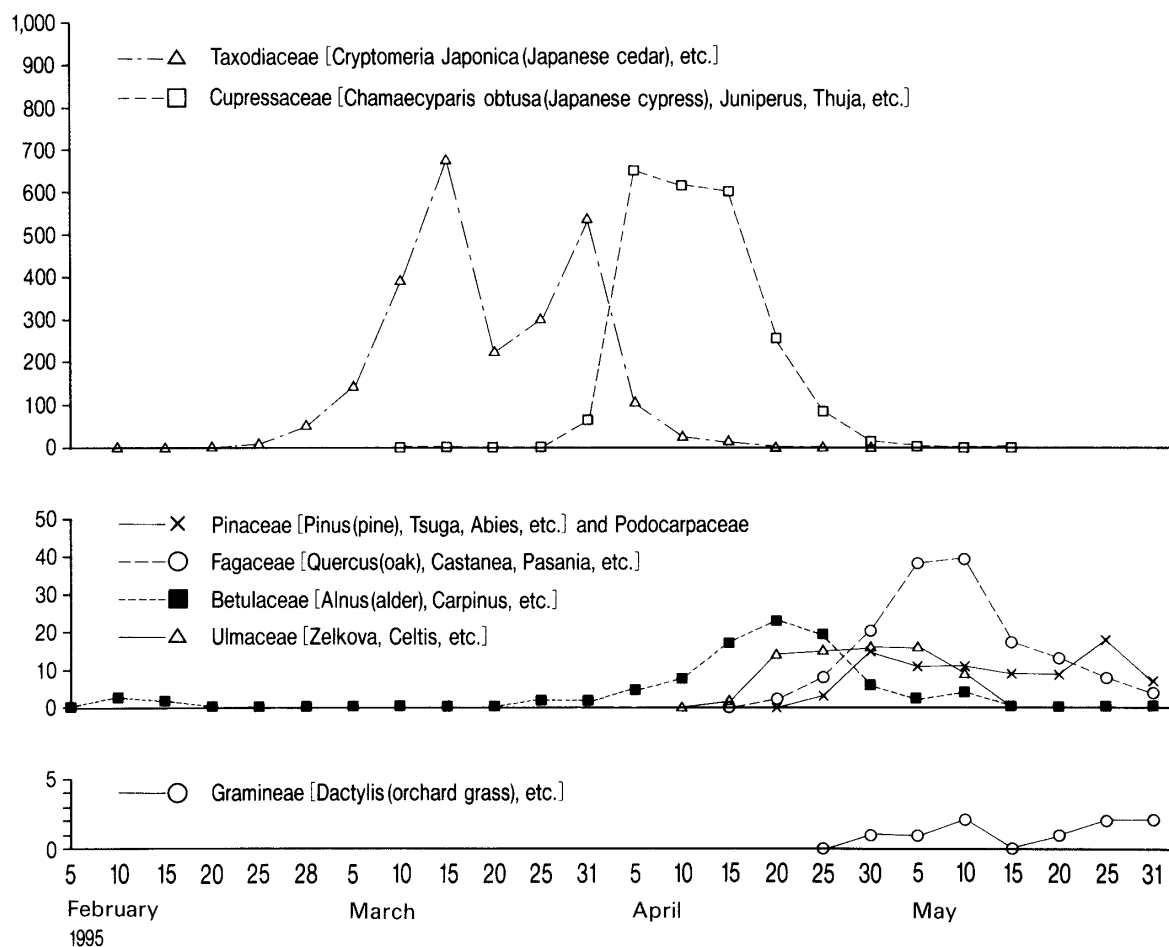


Fig. 1. The counts of air borne pollen from various trees and grasses from February to May in 1995 in Hisai City.

数値は平均±S.E. で示し、有意水準は両側 5 %未満とした。

結 果

1) 空中花粉飛散状況 (Fig. 1)

1995年春の空中花粉飛散状況では、スギ花粉は 2 月 15日から 4 月 21日、ヒノキ科花粉は 3 月 8 日から 5 月 12日まで飛散した。スギは 4 月 14日から 1 日 10個以下となり、ヒノキ科は 5 月 5 日から 20個以下に、5 月 9 日から 10個以下となった。総スギ、ヒノキ科花粉飛散

数はそれぞれ 18,200個、11,800個であり、過去 10年間では最高の飛散数であった。スギ、ヒノキ科花粉の飛散期である 2 月 15日から 5 月 12日までを 1995年の季節中とし 2 月 14日以前を季節前、5 月 13日以降を季節後とした。スギ、ヒノキ科花粉以外の花粉飛散状況では 4 月、5 月にはブナ科のコナラ、クヌギ、カバノキ科のハンノキ、シデ類、ニレ科のケヤキ、エノキ、マツ科、イネ科花粉の飛散がみられた。

2) 鼻症状終了時期の調査 (Fig. 2)

1995年の鼻症状終了時期は 4 月下旬から 5 月上旬にピークがあり、スギ花粉の飛散終了とともに 4 月中旬までに鼻症状が消失した例は全体の 30.1%にすぎず、

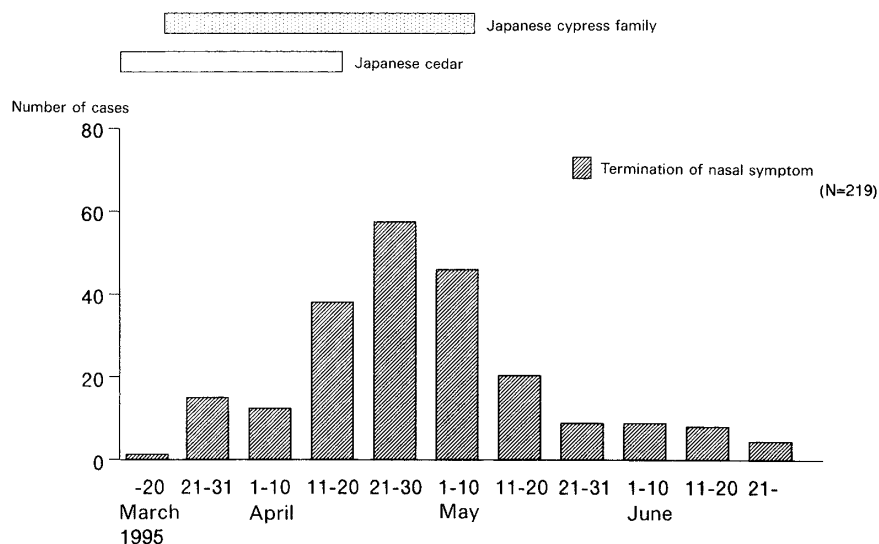


Fig. 2. The period of termination of nasal symptoms in 219 cedar pollinosis patients in 1995. The graph shows distribution of period of termination of symptom.

Table 1 Positive ratio of CAP RAST to Japanese cypress, other tree pollens (oak, alder, elm and pine), orchard and mite in patients showing CAP RAST scores higher than 2 for Japanese cedar

	No. of cases	Positive ratio of CAP RAST			
		Japanese cypress	Other trees	Orchard	Mite
Early group (March or April)	64	78.7% 48/61	7.1%* 4/56	26.8% 15/56	45.8%** 27/59
Late group (May or June)	57	82.7% 43/52	20.8%* 10/48	32.1% 17/53	22.6%** 12/53
Total	121	80.5% 91/113	13.5% 14/104	29.4% 32/109	34.8% 39/112

*** $p < 0.05$

Patients were divided into two groups according to the season when their nasal symptom disappeared (1995, n=121)

残り69.9%の例ではスギ花粉飛散終了後も症状が持続していた。またヒノキ科花粉の飛散が終了した5月中旬以降まで鼻症状が続いた例は全体の22.8%であった。

3) スギ以外の抗原に対するCAP RAST 陽性率 (Table 1)

前期終了群におけるヒノキ陽性率は78.7%, 後期終了群では82.7%でありこれらの間には有意差は認められなかった。しかしヒノキのCAP RAST scoreが4以上の例の割合は前期終了群6.6%, 後期終了群25%と有意差を認めた ($p < 0.01$)。スギのみの単独感作例は前期終了群で8.2%, 後期終了群で7.7%であり両群間に有意差はなかった。コナラ, ハンノキ, ニレ, マツのいずれかに陽性を示した例の割合は, 前期終了群7.1%, 後期終了群20.8%であり, 後期終了群で有意に高い陽性率を示した。カモガヤのCAP RAST 陽性率は前期終了群より後期終了群で高かったが両群間に有意差はなかった。ダニ (Df) のCAP RAST 陽性率はむしろ前期終了群で有意に高かった。またCAP RAST scoreが1以上まで含めた各抗原の陽性率についても検討したが, CAP RAST scoreが2以上の場合と有意差の有無に相違はなかった。

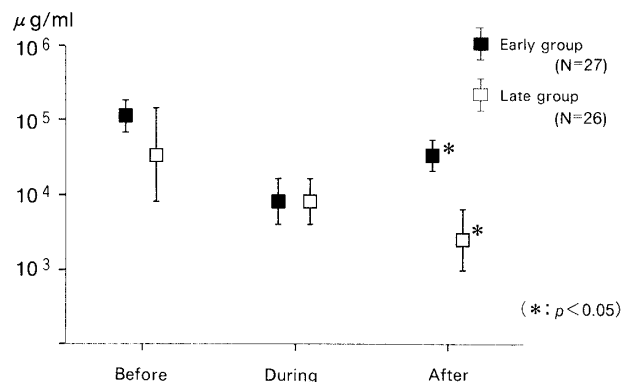


Fig. 3. Changes in nasal hypersensitivity to histamine in early and late group in relation to the Japanese cedar-cypress season.

4) 鼻粘膜ヒスタミン過敏性閾値 (Fig. 3)

前期終了群, 後期終了群ともに季節前から季節中に有意にヒスタミン過敏性閾値は低下していたが, 季節中から季節後では過敏性閾値に有意な変動はなかった。季節前, 中, 後における前期終了群と後期終了群との比較では, 季節前, 季節中の過敏性閾値は両群で有意差はなかったが, 季節後では後期終了群の方が前期終了群よりもヒスタミン過敏性閾値は有意に低下していた。

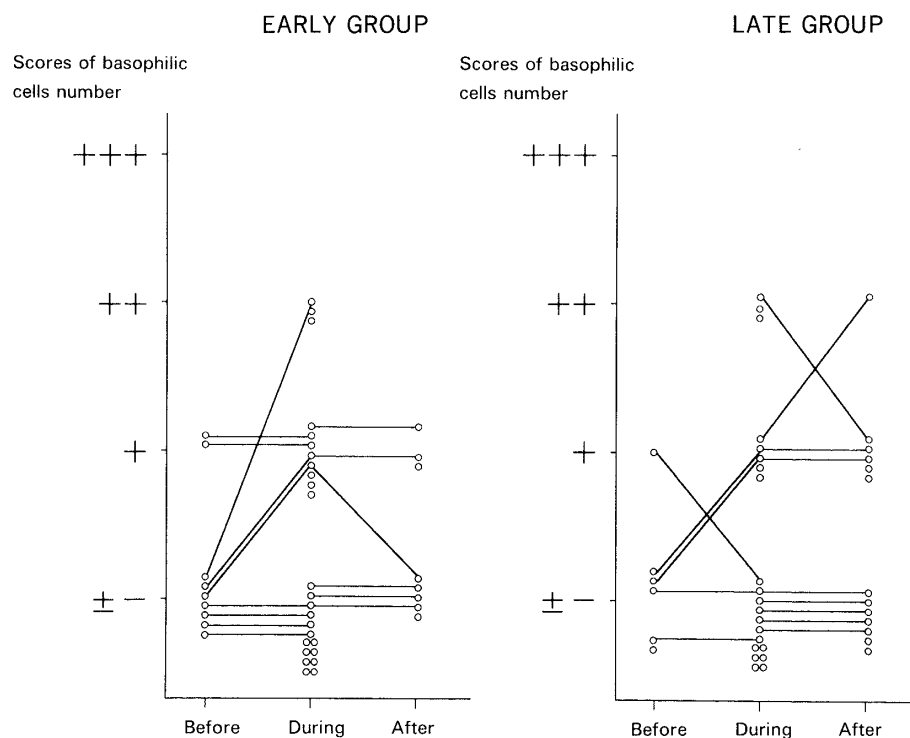


Fig. 4. Changes in the number of basophilic cells on nasal mucosal surface in early and late group in relation to the Japanese cedar-cypress season.

スギ、ヒノキ単独感作例に限った前期終了群15例、後期終了群18例の検討でも、季節後における過敏性閾値（ベキ数）は、平均 4.40 ± 0.25 , 3.44 ± 0.53 と、後期終了群で低値を示したものの有意差は認められなかった。しかし、季節後においてヒスタミン過敏性閾値が 10^3 以下の例の割合は、前期終了群では5例中0であったのに対し、後期終了群では9例中4例であり、後期終了群でヒスタミン過敏性閾値の低い例が多かった。

5) 鼻粘膜表層の擦過組織中の好塩基性細胞数と好酸球数

鼻粘膜表層の好塩基性細胞数は (Fig. 4), 前期終了群、後期終了群ともに季節前に比べて季節中に+以上の陽性例が増加していた。季節後では、季節中に比較して前期終了群では若干陽性率が低下していたが、後期終了群では陽性率がやや増加していた。前期終了群と後期終了群の季節後の好塩基性細胞陽性率は、それぞれ37.5%, 46.2%であり、後期終了群でやや高かったが有意差は認められなかった。

好酸球数は (Fig. 5), 前期終了群、後期終了群ともに季節前に比べて季節中に陽性例が増加していた。季節後では、季節中に比べ陽性率は低下したが、季節前

と比較すると陽性率は高かった。前期終了群と後期終了群の季節後の好酸球陽性率は、それぞれ50.0%, 52.8%であり有意差はなかったが、後期終了群では++以上の例が2例みられた。

考 察

鼻症状が長引く原因として様々な要因が考えられるが、その一因としてスギ、ヒノキ以外の樹木花粉に対する感作があげられ、これらの花粉によるアレルギー性の反応がスギ、ヒノキ飛散期後も続いている可能性がある。イネ科花粉の影響も重要と考えられるが、今回の結果では後期終了群でイネ科花粉に対する感作率が高いという結果は得られなかった。ヒノキに対するCAP RAST 陽性率は、スギ科とヒノキ科の共通抗原性³⁾のため今回の成績でも80.5%と非常に高く、またヒノキ単独感作例は非常に稀であるため⁴⁾、臨床的にはスギ・ヒノキ花粉症として診断されている。前期終了群と後期終了群でヒノキの陽性率に差はみられなかったが、score 4以上の症例は後期終了群で有意に多かったことから、ヒノキに対してより強く感作されて

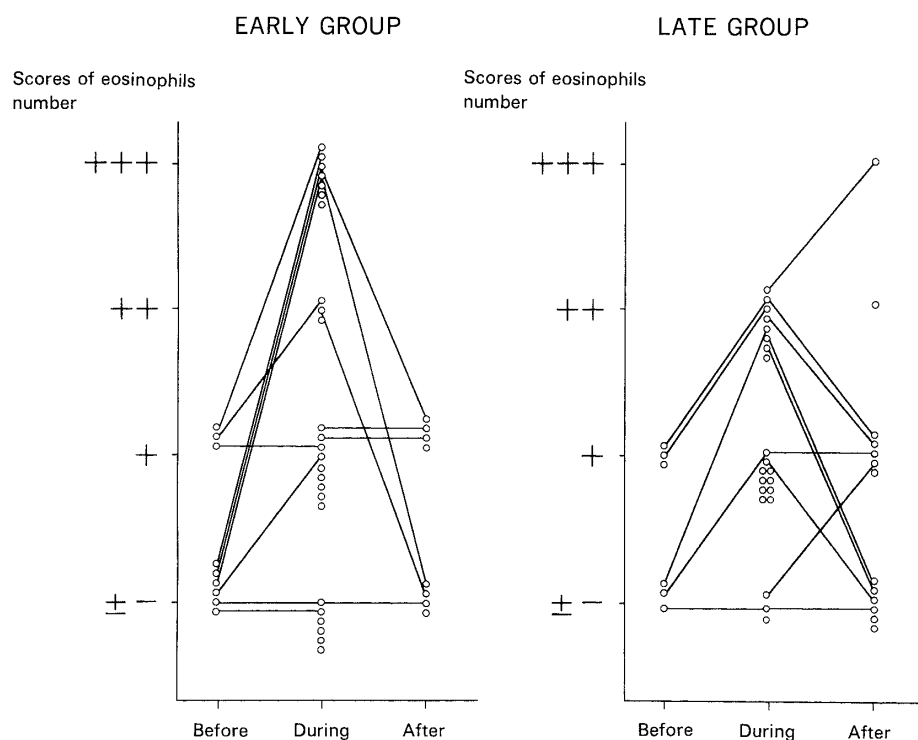


Fig. 5. Changes in the number of eosinophils on nasal mucosal surface in early and late group in relation to the Japanese cedar-cypress season.

いる例では、鼻症状の終了時期が5月以降となる可能性が高いことがわかった。1991年に行った調査⁵⁾でも、ヒノキ科のビャクシンに対する RAST 陽性例の方が、陰性例よりも鼻症状終了時期が遅いという結果を得ており、ヒノキ科花粉は鼻症状終了時期に影響を与えるものと考えられる。

スギ単独例は非常に少数であったが、後期終了期でも数例認められた。高橋ら⁹⁾は、Cry j 1の抗原性は乾燥状態でも1～2カ月は失活せず、スギ花粉飛散終了から2週間 Cry j 1が室内塵中に観察されると報告しており、地上に落ちたスギ花粉や屋内に持ち込まれた微量の花粉に対しても過敏に反応する例があると考えられる。

また、鼻症状の長引く原因として鼻粘膜の非特異的過敏性の亢進も重要な要因である。スギやカモガヤ花粉症において花粉飛散期は非飛散期よりも非特異的過敏性が亢進していることが明らかにされており^{7,8)}、これは抗原抗体反応の結果2次的に炎症細胞、特に好酸球が増加することによって生ずるとされている。Connell⁹⁾の報告では、過敏性導入、いわゆる priming effect は花粉飛散期の後半に重要な意味をもち、この時期には花粉飛散量がピーク時よりも減少してごく少量になっているにもかかわらず強い症状を有すること、また通常では発症しない他の軽度の感作抗原に対しても発症することがあるとされている。花粉飛散期に伴う priming effect に関しては、季節後の鼻粘膜の微小循環の血流量が増加するという報告¹⁰⁾をはじめ他にも多くの報告がある。いっぽう、同じ花粉飛散量の季節初期と後期において symptom-medication-score に有意差はなく、臨床的には priming effect は証明されなかったという報告もある¹¹⁾。今回の成績では、スギ、ヒノキ科花粉飛散が終了しても23%の例で症状が続いており、その原因としてスギ、ヒノキ以外の樹木花粉の感作を考えたが、1995年のような大量のスギ花粉飛散による priming effect のために鼻粘膜の非特異的過敏性が亢進し、他の樹木花粉に感作されている例では、過剰に反応したとも考えられる。内藤ら¹²⁾は、スギ花粉症患者の鼻腔抵抗を測定した結果、飛散量の多い年には飛散終了後2カ月間は鼻腔抵抗が高い状態を保つが、花粉飛散の非常に少ない年では、飛散終了後鼻腔抵抗はすみやかに減少しており、季節中に亢進した非特異的過敏性が季節後どの程度の期間で回復するのかはその年の花粉飛散量によると報告した。従ってスギ花粉飛散量が少ない年の鼻症状終了時期に興味があ

り、他の花粉に対する感作が主体か、priming effect による過剰な反応が主体なのかが明らかになるものと思われる。

今回の調査で、季節後の鼻粘膜過敏性は前期終了群に比べて後期終了群で有意に亢進しており、後期終了群では非特異的過敏性が亢進した状態にあることが明らかとなった。後期終了群で認められる季節後のヒスタミン過敏性閾値の低下は、ヒノキを含めた他の樹木花粉によってもたらされた抗原誘発の結果である可能性が大きいと考えられるため、ヒスタミン過敏性の程度が症状終了時期に及ぼす影響を調べるためには、スギ単独感作例に限って比較することが必要である。しかし、今回の症例では、スギ単独感作例は前期終了群で5例、後期終了群で4例と少なく、季節後のヒスタミン過敏性閾値を測定しえた例は各群1例であったため、スギ単独感作例での検討はできなかった。わずか1例ずつではあるが、季節後の前期終了群におけるヒスタミン過敏性閾値は 10^5 、後期終了群では 10^2 であり、ヒスタミン過敏性の亢進も症状終了時期を遅らせる要因の一つではないかと考えられる。

季節後の好塩基性細胞数、好酸球数が+以上の陽性例の割合は、前期終了群と後期終了群で有意差はなく、鼻粘膜過敏性とは一致しなかった。スギ花粉症における鼻粘膜表層の好塩基性細胞数と好酸球数の季節変動について、Liu¹³⁾は花粉飛散終了後も2～3カ月は増加した状態が続くことを報告した。季節後の好塩基性細胞数や好酸球数が前期終了群と後期終了群で差がなかったのは、季節後間もなく1～2カ月で検査を行ったため、前期終了群においても季節中の影響が残っている可能性がある。また、局所ステロイド剤は鼻粘膜表層の好塩基性細胞数を減少させることが報告されている¹⁴⁾。今回好塩基性細胞数と好酸球数の測定を行った前期終了群27例中21例、後期終了群26例中22例に局所ステロイド剤を使用しており、両群間での局所ステロイド剤の使用状況には差はなかったが、後期終了群の方が遅くまで局所ステロイド剤を使用していた可能性がある。症状終了時期とこれらの細胞数との関係については、個々の症例の治療法を一定にしたうえで、さらに解析すべきであると考えられる。

しかし、個々の症例においてヒスタミン過敏性閾値とこれらの細胞数との関係をみると、後期終了群において、鼻粘膜表層の擦過組織中に好塩基性細胞や好酸球を認めない例でも過敏性閾値が非常に低い例があり、アレルギー性反応による鼻粘膜の非特異的過敏性

の亢進以外にも、感冒や大気汚染の影響、ストレスなど鼻粘膜過敏性を亢進させる何らかの因子が影響している可能性もあり、個々の症例には様々な要因が複雑に関与しているものと考えられる。

本論文の要旨は、第8回日本アレルギー学会春季臨床大会において口演した。

文 献

- 1) 浜口富美：鼻アレルギー発症の機構に関する研究. 日耳鼻 88, 492-501, 1985.
- 2) 佐橋紀男：アレルギー原因植物(11) 一去年(1991)のスギ花粉の飛散予報. 医薬の門 30, 327-331, 1990.
- 3) 井手 武, 芦田恒雄：スギ科・ヒノキ科樹木花粉の共通抗原性. アレルギーの臨床 132, 174-178, 1991.
- 4) 岡野光博, 西岡慶子, 永野稔明, 太田伸生, 増田 游：ヒノキ特異的IgE抗体陽性者の臨床的検討. アレルギー 43, 1179-1184, 1994.
- 5) 伊藤由紀子, 大川親久, 岡田英作：スギ花粉症患者における発症日と症状終了時に関する検討. 耳鼻免疫アレルギー 10, 110-111, 1992.
- 6) 高橋裕一, 宮沢 博, 阪口雅弘, 井上 栄, 片桐進, 他：室内塵中のCry j I量と空中スギ花粉数との関係. アレルギー 43, 97-100, 1994.
- 7) 奥田 稔：鼻アレルギー. 金原出版, 東京, pp.82-83, 1988.
- 8) Konno, A., Togawa, K. and Nishihira, S.: Seasonal variation of sensitivity of nasal mucosa in pollinosis. *Arch. Otorhinolaryngol.* 232, 253-261, 1981.
- 9) Connell, J.T.: Quantitative intranasal pollen challenges III. The priming effect in allergic rhinitis. *J. Allergy* 43, 33-44, 1969.
- 10) Juliusson, S. and Bende, M.: Priming effect of a birch pollen season studied with laser Doppler flowmetry in patients with allergic rhinitis. *Clin. Allergy* 18, 615-618, 1988.
- 11) Grammer, L., Wiggins, C., Shaughnessy, M.A. and Chmiel, J.: Absence of nasal priming as measured by rhinitis symptom scores of ragweed allergic patients during seasonal exposure to ragweed pollen. *Allergy Proc.* 11, 243-246, 1990.
- 12) Naito, K., Ibata, K., Ishihara, M., Senoh, Y., Iwata, S., et al.: Seasonal variations of nasal resistance in allergic rhinitis and environmental pollen counts. *Auris. Nasus. Larynx.* 20, 19-29, 1993.
- 13) Liu, C.: Seasonal variation of nasal surface basophilic cells and eosinophils in Japanese cedar pollinosis. *Rhinology* 26, 167-173, 1988.
- 14) 大西正樹, 肖 水芳, 大久保公裕, 池田雅一, 横島一彦, 他：fruticasone propionate局所投与がスギ花粉症患者鼻粘膜粘液上皮層内浸潤細胞に与える影響. アレルギー 42, 228-235, 1993.

THE PERIOD OF TERMINATION OF NASAL SYMPTOMS IN JAPANESE CEDAR
POLLINOSIS PATIENTS AND FACTORS PARTICIPATING
IN THE TERMINATION OF SYMPTOMS

Yukiko Ito, Yukimitsu Takahashi, Toru Matsuura and Masayoshi Kobayashi

Department of Otorhinolaryngology, Tsu National Hospital

We investigated when nasal symptoms in 219 patients with cedar pollinosis terminated in 1995. To study factors participating in symptom termination, we examined the rate of positive CAP RAST for antigens other than Japanese cedar in 121 patients, as well as nasal hypersensitivity to histamine and the number of basophilic cells or eosinophils in the surface layer of nasal mucosa in 53 patients before, during and after the Japanese cedar-cypress season.

There were peak periods for the termination of nasal symptoms between the end of April and early May. Seventy percent of the patients had symptoms not only during the Japanese cedar season but also during the Japanese cypress season, and 23% of the patients had symptoms that persisted after the Japanese cypress season ended.

In the group of patients with persistent symptoms after May (late group), the rate of positive CAP RAST for tree pollens other than Japanese cedar or cypress was higher than that in the early group of patients. Moreover in the late group, nasal hypersensitivity to histamine after the season ended remained significantly higher than that in the early group of patients. However, the number of basophilic cells or eosinophils after the season ended showed no significant difference between the early and late groups.

In conclusion, sensitization for tree pollens other than Japanese cedar or cypress and nasal hypersensitivity after the season were important factors participating in the termination of nasal symptoms.
