

機関番号：85401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590652

研究課題名（和文） スギ花粉症の免疫疫学的研究

研究課題名（英文） Immuno-epidemiological study of Japanese cedar pollinosis

研究代表者

小笹 晃太郎（OZASA KOTARO）

財団法人放射線影響研究所・広島疫学部・部長

研究者番号：20204191

研究成果の概要（和文）：京都府南部のある町の唯一の公立小中学校の児童生徒を対象として 2008～2010 年の毎年 5 月に質問票による症状の調査と血清検査を行った（対象者数は 277-300 人で受験者は 232-242 人）。スギ花粉への曝露は各年の 2～4 月のダークラム式捕集法によるスギ花粉飛散量の毎日の合計数で評価した。スギ花粉特異的 IgE 抗体が陽性の者は毎年約 55% であり、抗体が陽性でその年の 3～4 月に目または鼻のアレルギー症状が 3 週間以上持続したスギ花粉症確定的有症状者は 19～25% であり、スギ花粉飛散量と比例していた。

研究成果の概要（英文）：A questionnaire survey for symptoms and serum examinations were conducted for the all students/pupils in public elementary and junior-high schools, each of which is only one in a town in the southern Kyoto prefecture. The number of subjects was 277 to 300, and those who underwent the survey were 232 to 242 each year. Exposure to Japanese cedar pollen was evaluated by the total of daily count of pollen that were collected in the air by the Durham method during February to April. The subjects who were positive to Japanese cedar pollen-specific IgE antibody were around 55% each year, and the definite patients of Japanese cedar pollinosis, who were positive to the IgE and had allergic symptoms of eyes and/or nose lasting 3 weeks or longer in March and/or April, were 19 to 25%. The proportion was correlated with the amount of dispersed Japanese cedar pollen.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：疫学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学、スギ花粉症、免疫、アレルギー疾患、IgE 抗体

1. 研究開始当初の背景

スギ花粉症が春の国民病と言われるようになって久しい。スギ花粉症の有病率は、1964 年の初報告以後、1980 年代まで数%、その後、スギ花粉特異的 IgE 抗体保有者はスギ花粉飛散状況によっては最高 50% 以上、発症者はその約半分と、常に増加してきたと考えられている。主要因はもとよりスギ花粉飛散量の増

加と考えられるが、ディーゼル排気粒子等の鼻粘膜での感作を促進させる大気汚染物質が増えてきたこと、あるいは種々のアレルギー疾患増加と共通する要因として、生後早期の細菌感染等の衛生状況が改善してきたこと（衛生仮説）などがあげられている。

一般に「スギ花粉症の人の割合」として認識されているものは、「相当数のスギ花粉が飛

散した場合にスギ花粉症症状の出現する人の割合」であると思われるが、大量飛散年には有症状となり、少量飛散年には無症状となることも多いので、スギ花粉症の有病率はスギ花粉飛散量によって毎年異なる。

2. 研究の目的

我々は、京都府内のある町の小中学校において、主にこの年齢におけるスギ花粉による感作およびスギ花粉症の発症に関する記述および分析疫学研究を行ってきた。その主たる目的は、1) 集団におけるスギ花粉特異的 IgE 抗体価保有状況やスギ花粉症発症の有病率の経年的変動を、当該地域のスギ花粉飛散量との関連において明らかにすること、および、スギ花粉感作者中の有症状者の割合を明らかにすること、2) 当該年齢での、スギ花粉による新規感作およびその後の発症という自然史を明らかにすること、また、それらに関与する危険因子を探索すること、並びに、3) スギ花粉症に関する疾患特異的 QOL (Quality of Life) の経年評価し、スギ花粉飛散量と各症状および種々の社会的障害の程度との関連を明らかにすることである。その結果、小児でのスギ花粉による感作およびスギ花粉症の免疫学的疫学像を明らかにして、本疾病の予防および治療に資することを目指した。

3. 研究の方法

本研究では、1994 年は小学校で、1995 年以降は小中学校で、2010 年まで毎年 5 月下旬～6 月上旬のスギ花粉飛散終了直後に、自記式質問票による症状および背景因子の調査（保護者記入）および採血による血清中スギ花粉およびダニ特異的 IgE 抗体価（CAP システム）、総 IgE 抗体価測定を行った。質問票では、1995 年以降は、その年の 3 月または 4 月に、くしゃみ、鼻みず、鼻づまり、鼻がかゆい、目がかゆい、涙が出る、目のごろごろする、およびこれらの症状なしの項目に○をつけてもらった。本研究でスギ花粉症確実者とは、スギ花粉特異的 IgE 抗体陽性（CAP スコア 1 以上）で、3 月または 4 月に目または鼻のアレルギー様症状が 3 週間以上持続した者とし、3 週間未満の者はスギ花粉症疑い者とした。スギ花粉飛散量の測定は町立診療所の協力を得てダーラム法により行い、1 日の 1cm²あたりのスギ花粉落下数の、毎年 2 月 1 日から 4 月 30 日までの合計をその年のスギ花粉飛散量とした。

保護者への説明と同意は、質問票の表紙に調査の説明を記載して回答を以て同意とみなし、血液調査に関しては説明書を配布して個別の同意書を提出してもらった。倫理審査に関しては京都府立医科大学において当該制度の整った 2002 年以降、毎年調査に関して承諾を得た。

4. 研究成果

2008～2010 年の観察結果を表 1 および表 2 に示す。

表 1. 調査結果概要

観察年		2008	2009	2010	
花粉飛散量	スギ	2972	5592	793	個
	ヒノキ	2754	6306	290	個
血液検査受検者	男：小 1-3	38	40	44	人
	小 4-6	51	44	34	
	中 1-3	37	41	36	
	女：小 1-3	35	47	45	人
	小 4-6	39	36	35	
	中 1-3	42	35	31	
	合計	242	243	232*	人
	在籍者	300	288	277	
	受検率(%)	80.7	84.4	83.8	%
	スギ花粉陽性者(1+)	157	163	128	人
	%	52.3	56.6	55.1	%
	ダニ抗体陽性者(1+)	124	127	122	人
	%	41.3	44.1	52.6	%
	判定対象者数	224	220	226	人
	スギ花粉症者(確実)	57	63	43	人
	%	25.4	28.6	19.0	%
	スギ花粉症者(疑い)	64	66	57	人
	%	28.6	30.0	25.2	%

*性別不明 7 人を含む

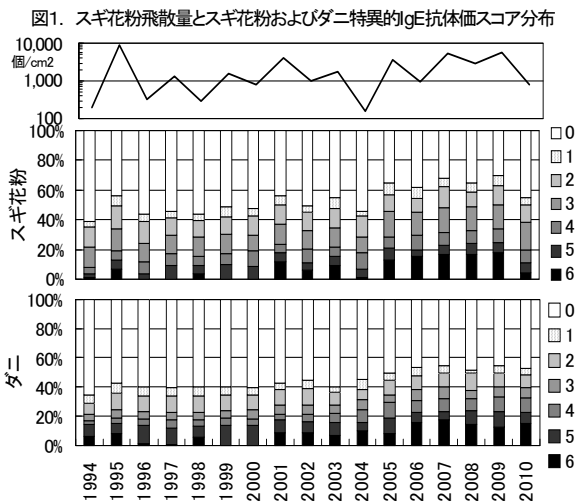
表 2. 抗原特異的 IgE 抗体価 (CAP スコア) 別測定人数の分布

観察年	2008	2009	2010	
スギ抗体スコア				
0	85	69	104	人
1	14	17	11	
2	25	29	28	
3	38	39	43	
4	23	21	20	
5	17	16	17	
6	40	41	9	
合計	242	232	232	人
ダニ抗体スコア				
0	118	105	110	人
1	4	11	10	
2	29	22	20	
3	14	17	17	
4	20	23	22	
5	23	25	19	
6	34	29	34	
合計	242	232	232	人

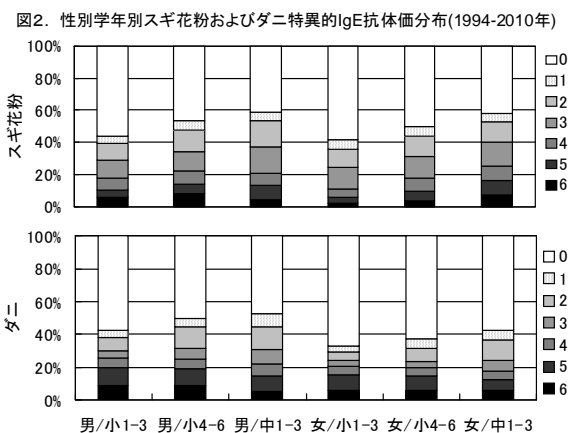
当該期間中のスギ花粉飛散量は、2008 年と 2009 年が多量、2010 年が少量であった。対象者数（学校在籍者数）は 277～300 人で受検者は 232～242 人であり、受検率は 80～84%であった。スギ花粉特異的 IgE 抗体が陽性（スコア 1 以上）の者は毎年約 55%、スギ花粉症確定的有症状者は 19～25%、スギ花粉症疑い者は 25～30%であり、スギ花粉特異的

IgE 抗体スコアの分布も含めて、いずれもスギ花粉飛散量と比例していた。

1994年から2008年までの調査結果概要を図1に示した。対象者（小中学校在籍者）はこの期間にほぼ半減したが、血清検査受検者数はおおむね80%前後であった。スギ花粉およびダニ特異的 IgE 抗体陽性者は、CAP スコア1以上としたときには、それぞれおおむね50%および40%前後であった。スギ花粉特異的 IgE 抗体価に関しては当然のことながらスギ花粉飛散量との関連をみとめるが、近年、スギ花粉飛散量と関わりなく、感作者とくに高度感作者が増加しているように見受けられ、後者はダニ特異的 IgE 抗体においても同様であった。



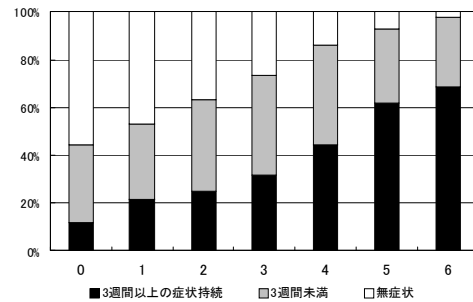
観察延べ件数の性別年齢別抗体価の分布は、スギ花粉およびダニともに年齢が高くなるほど感作者が多かったが、スギ花粉では男女ほぼ同等であるのに対して、ダニでは明らかに男子で感作者が多かった（図2）。



スギ花粉特異的 IgE 抗体価別の有症状者の割合は、明らかに量反応関係を示して高度感

作者で有症状が多かった（図3）。この有症状者は、3週間以上持続する者でも、スギ花粉以外のアレルギー性鼻炎や他の原因による慢性鼻炎等が含まれるであろうが、本研究では、質問票調査によるため、それらの区別はむずかしいので、前記のようにスギ花粉に感作されて症状のある者をスギ花粉症者とした。本図でみられるように、中等度感作者（スコア2~3）では、3週間以上症状の続く確実者が20~30%あるのに対し、無症状者も同程度あり、さらに高度感作者でも無症状者が存在する。

図3. スギ花粉特異的IgE抗体価別有症状者の割合（1994-2010年）



出生年コホート効果

特定の出生年代のグループ（出生年コホート）ごとに、疾病や健康事象の発生状況が異なるときに、出生年コホート効果があるという。スギ花粉特異的 IgE 抗体価で言えば、近年に生まれた者ほど幼少時からの IgE 抗体価が高く、年齢とともにさらに高くなる傾向がみられる場合、出生年コホート効果があると言える。その効果が、近年のスギ花粉飛散量の増加、すなわち、出生翌年のスギ花粉飛散量増加などの既知の危険因子で説明できる場合もあれば、できない場合もある。

本検討では、2008年までの結果について、抗原特異的抗体価は定量値 (U_A/ml) を用い、検出限界以下 (<0.35) は 0.17 と仮定し、>100 U_A/ml は 101 U_A/ml と仮定して、出生年コホートは 1980~86 年生まれ、1987~1990 年生まれ、1991 年以降の生まれとし、各学年ごとの幾何平均とその 95%信頼区間を求めた。

その結果、スギ花粉特異的 IgE 抗体価は、年齢にしたがって増加する傾向があるとともに、最近の生まれの者ほど、低年齢時から抗体価が高いことが示され、出生年コホートがみられると思われた（図4）。ダニ特異的 IgE 抗体価では、出生年コホート効果は 1990 年生まれまでの者ではあまりみられないが、1991 年以降の生まれの者で小学校 1 年時から抗体価が高く、出生年コホート効果があると思われた（図5）。

図4. 出生年別のスギ花粉特異的IgE抗体価幾何平均値とその95%信頼区間(1994-2008年)

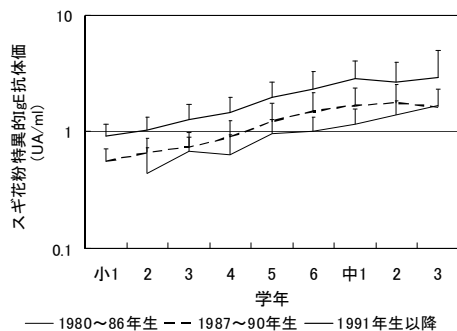
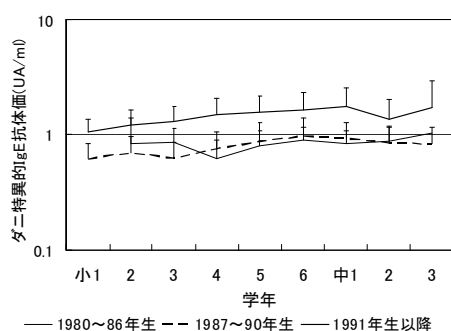


図5. 出生年別のダニ特異的IgE抗体価幾何平均値とその95%信頼区間(1994-2008年)



スギ花粉飛散量とダニ特異的IgE抗体価との関連

本調査では同一人をくり返し観察測定しているため、個人単位で、スギ花粉曝露状況が異なったときのダニ特異的IgE抗体産生状況を精密に解析することができる。1994年から2007年の血液測定者(実人数1121人、延べ観察数5317件)のうち、スギ花粉が年間1000個/cm²以上飛散した年に、スギIgE抗体のCAPスコアがいつも0であった者を「非感作群」(425人、延べ1839件)、CAPスコアが2~3となることのあった者を「中等度感作群」(421人、2681件)、CAPスコアが4以上となることのあった者を「高度感作群」(297人、1780件)と分類した。ただし、中等度感作者と高度感作者には110人の重複がある。また、スギ花粉に非感作で、ダニに対するCAPスコアが2以上となったことのある者を、スギ非感作・ダニ感作群とした(61人、264件)。

各群別に、スギ花粉飛散量を独立変数、スギ、ダニIgE抗体値および総IgE値を従属変数とした回帰分析においてどのような勾配をとるのかを、線型混合モデルにより解析した。

各IgE抗体値に対するスギ花粉飛散量の効果(回帰係数)の推定値は表3のとおりであった(年齢調整済み)。スギ花粉に感作されている者では、スギ花粉飛散量の変動に伴って、

ダニおよび総IgE抗体値の有意な変動がみられ、感作の程度の強い者ほどその程度が大きかった。スギ花粉による抗原曝露が、当該抗原特異的IgE抗体だけでなく、他の抗原特異的IgE抗体価の産生をも促進させることが示唆された。スギ花粉に感作されていない者では、このようなスギ花粉飛散量の変動に伴うIgE抗体値の変動はみられなかったが、スギ非感作・ダニ感作群での点推定値は比較的大きかったことから、スギ非感作者がダニにも感作されていないことによる影響の可能性はあると思われた。

表3. 線型混合モデルによる、各IgE抗体値に対するスギ花粉飛散量の回帰係数値

	スギIgE	ダニIgE	総IgE
スギ非感作群	-	0.008	0.000
スギ中等度感作群	0.312 **	0.024 *	0.023 *
スギ高度感作群	0.319 **	0.048 **	0.134 **
スギ非感作・ダニ感作群	-	0.052	0.003

** p<0.01, * p<0.05

まとめ

スギ花粉特異的IgE抗体価の分布、並びに同抗体陽性者およびスギ花粉有症状者の有病率は、各シーズンのスギ花粉飛散量と明らかな関連をみとめた。さらに、ダニ特異的IgE抗体価も、スギ花粉飛散量の多い年、特に多量飛散年に高くなる傾向を示し、スギ花粉による抗原曝露が当該抗原特異的IgE抗体だけでなく他の抗原特異的IgE抗体価の産生をも促進させることが示唆された。また、年齢が高くなるほど、スギ花粉およびダニ特異的IgE抗体陽性者および抗体価の高い者が多くなったが、性差についてはダニでは男子で陽性者や高抗体価の者が多かったのに対して、スギ花粉では性差はあまりみられなかった。ダニでは高抗体価の者は、小学校低学年からすでに一定の割合で存在し、年齢とともにあまり増加しなかったが、スギ花粉では高抗体価の者は小学校入学以前には比較的少なく、入学後に増加するように見受けられた。スギ花粉およびダニにおけるこのような違いは、スギ花粉症の病態が、従来の小児アレルギー・アトピー体質とはやや異なることを示唆している。本研究結果は免疫学的な機序解明の端緒として有益と考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計3件)

- ① Ozasa K, Hama T, Dejima K, Watanabe Y, Hyo S, Terada T, Araki N, Takenaka H. A 13-year study of Japanese cedar pollinosis in Japanese schoolchildren. *Allergology International* (査読有) 2008; 57: 175-180.

- ② 竹中洋、小笹晃太郎。学童のスギ花粉感作
についての疫学研究。実験医学（査読無）
2009; 27: 3386-3390.
- ③ Wakamori T, Katoh N, Hirano S,
Kishimoto S, Ozasa K. Atopic Dermatitis,
Dry Skin and Serum IgE in Children in
a Community in Japan. Int Arch Allergy
Immunol（査読有）2009; 149: 103-110.

〔学会発表〕（計3件）

- ① 小笹晃太郎、兵佐和子、寺田哲也、三谷智
子、林恭平、渡邊能行、出島健司、浜雄光、
荒木南都子、竹中洋。スギ花粉飛散量が
スギ花粉以外の抗原特異的 IgE 抗体価に与
える影響。第18回日本疫学会学術総会。
2008.1.25.東京。
- ② 小笹晃太郎、兵佐和子、寺田哲也、荒木南
都子、出島健司、浜雄光、安田誠、加藤則
人、三谷智子、渡邊能行、竹中洋。地域小
集団における IgE 抗体産生の生年コホー
ト効果。第19回日本疫学会学術総会。
2009.1.23.金沢。
- ③ 小笹晃太郎。地域の小中学生を対象とした
スギ花粉症の疫学調査。第22回日本アレ
ルギー学会春期臨床大会。2010.5.9.京都。

〔図書〕（計1件）

- ① 竹中洋。大阪医科大学耳鼻咽喉科学、気道
アレルギーの成立とその制御、2009、149

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小笹晃太郎 (OZASA KOTARO)
財団法人放射線影響研究所・広島疫学部・
部長
研究者番号：20204191

(2) 研究分担者

竹中 洋 (TAKENAKA HIROSHI)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号：40137162
浜 雄光 (HAMA TAKEMITSU)
京都府立医科大学・医学研究科・助教
研究者番号：90315953
(H21. 2. 10 辞退)
安田 誠 (YASUDA MAKOTO)
京都府立医科大学・医学研究科・助教
研究者番号：60433273
(H20. 12. 31 以後)
加藤 則人 (KATO NORITO)
京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号：30244578
(H20. 12. 31 以後)

(3) 連携研究者

なし