

機関番号：20101

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20791209

研究課題名 (和文) 小児アレルギー性鼻炎の発症および重症化の寄与因子の検討～早期介入への戦略

研究課題名 (英文) Analysis of factors contributing the onset of allergic rhinitis in children ~ Strategy to early intervention

研究代表者 金泉 悦子

(Kanaizumi Etsuko)

札幌医科大学・医学部・助教

研究者番号：60404688

研究成果の概要 (和文) : 本研究は乳幼児のアレルギー性鼻炎発症に至るまでの遺伝的・環境的背景・局所組織所見等を検討することで、気管支喘息など他のアレルギー疾患の合併発症や鼻炎そのものの重症化の素因の予測をすることが目的であり、それらの検討は乳幼児アレルギー性鼻炎における early intervention をいつから・どのように行うかの指標となる。乳児期より一定期間ごと、また感染などのエピソードごとに様々な角度からの項目を調査・集計中し、鼻汁染色結果との関連の検討をおこなっているが、吸入抗原が陰性であっても鼻汁好酸球の増加の月齢が早いほど、その後の気道アレルギーの発症が高い傾向にあった。しかし、本研究は前向き研究のため、対象例は本研究期間中では、まだアレルギー性鼻炎をはじめ、気管支喘息やアトピー性皮膚炎などアレルギー疾患を発症していない症例も多い。今後、幼児期～学童期となり感作抗原の増加や重症化が予想されるため、ひきつづき小児の動向を観察し、今回得られたデータを元に小児アレルギー性鼻炎の発症・重症化に寄与する因子を見出し、早期介入方法・時期に対する対応への手がかりとしたいと考える。

研究成果の概要 (英文) : The purpose of this study is to predict contributing factors of the onset of allergic rhinitis in children. These analyses are help to decide about how to intervene in allergic rhinitis in children. We have investigated a variety of items for each period from infancy, and examined the correlation between the results and nasal drop eosinophils. But, because of the prospective cohort study, some children still do not develop allergic disease. The future is expected to increase in severity of symptoms and the sensitizing antigen in these children. Therefore, we plan to observe the progress of the children in the future.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	0	0	0
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,000,000	300,000	1,300,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：鼻アレルギー、小児、早期介入

1. 研究開始当初の背景

近年、アレルギー疾患の低年齢化が言われているが、アレルギー性鼻炎においても例外ではなく乳幼児から臨床症状を呈するものが少なくない。実際の臨床では小児アレルギー性鼻炎において、その臨床像はさまざまであり、花粉抗原のみ陽性の季節性アレルギー性鼻炎、他のアレルギー疾患の合併のない通年性アレルギー性鼻炎、そしてアトピー性皮膚炎や気管支喘息を合併している通年性アレルギー性鼻炎患者では鼻内所見・薬剤効果も異なる印象であり、特に他のアレルギー疾患合併例においては重症のまま成人に至り、症状の苦痛のため外科的治療を要する場合も少なくない。また、アレルギー性鼻炎に対して小児期より減感作療法を施行していても、その後の気管支喘息の発症を抑制できるものとできないものがあるのも、その背景に何らかの違いがあることが予想される。

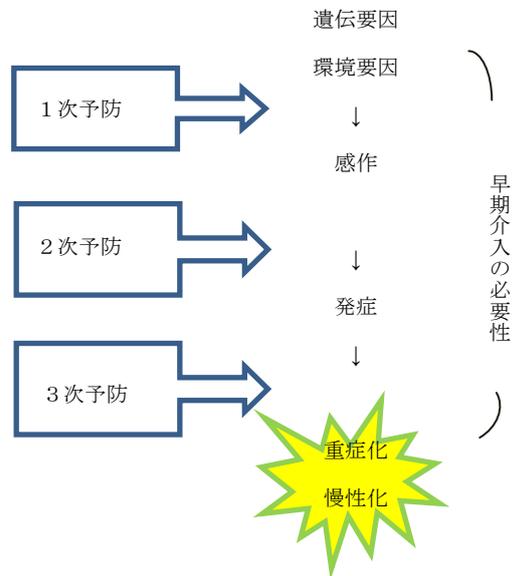
このように重症例においては、乳幼児の早い時点から何らかの傾向があることが予想されるが、その発症機転や背景については問診や過去の検査などから判断するのみであり、前向きは経時的変移から検討している報告はほとんどみられない

2. 研究の目的

本研究は乳幼児のアレルギー疾患発症に至るまでの遺伝的・環境的背景、エピソード・局所組織像等を検討することで、気管支喘息など他のアレルギー疾患の合併発症や鼻炎そのものの重症化の素因を予測することが目的であり、それらの検討が乳幼児アレルギー性鼻炎における **Early intervention** を、いつから・どのように行うかの指標のなると考え行うものである。

一方 **one airway, one disease** の考え方に基くと、アレルギー疾患と気管支喘息の合併は無視できない事実である。実際アレルギー性鼻炎患者ではその20～30%に気管支喘息の合併を認める。その発症について気管支喘息では気道ウイルス感染が重要視されており、その機序として気道上皮細胞の障害、様々なサイトカイン・ケモカインなどによる気道への炎症細胞浸潤など、基礎的にも多くの議論がなされている。アレルギー性鼻炎発症の基盤となる上気道は、まさに外来抗原の侵入口であり気管支喘息と同様に感染のアレルギー性鼻炎発症における関与は否定できない。現時点では、乳幼児のどの時期での感染がアレルギー発症の起点となるかは定まった結論はない。また、アレルギー疾患発症の順序（喘息先行か鼻炎先行か、もしくは食物アレルギー等か）についても個々で異な

り、その背景についても明確な報告はない。また小児気管支喘息の約60%が思春期までに自然寛解するのに対し、アレルギー性鼻炎発症後にそれほどの寛解は認められないのも事実である。



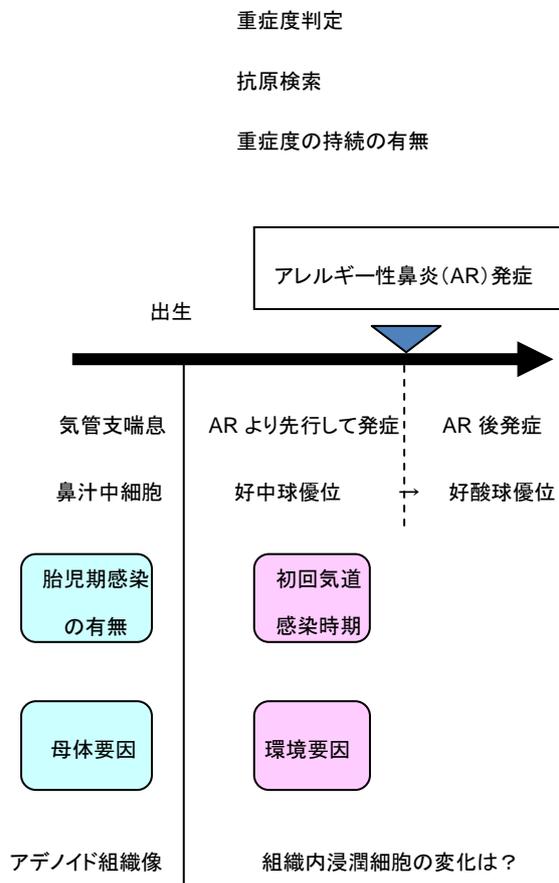
以上より、アレルギー性鼻炎発症に至るまでのエピソードや背景を検討することで、気管支喘息などの他のアレルギー疾患の発症や、鼻炎そのものの重症化の素因の予測ができれば、アレルギー性鼻炎に対しての **Early intervention** をいつから、どのように行うかの指標になると考えられる。

3. 研究の方法

乳幼児を出生時・定期健診時といった小児の発達の各段階を基準ポイントとした期に分類し、その都度、経時的に鼻汁を採取、鼻汁中の好酸球・好中球の染色を行った。その他に、対象患者に上気道炎発症、喘鳴などのエピソードがあった場合も同様の検査をおこなった。

また、乳児期に食物アレルギーからアレルギー疾患が発症し小児科で加療中の患者においては、同様に経時的変化を観察するとともに、アレルギー性鼻炎発症に至るまでの経緯を鼻内所見とともに経過をみた。

対象患者においては保護者の同意のもと、アレルギー素因などの遺伝的背景、喫煙や兄弟の有無、通園施設といった環境的背景、上気道炎な



4. 研究成果

現時点での解析では、吸入抗原が陰性であっても鼻汁好酸球の増加の月齢が早いほど、その後の気道アレルギーの発症が高い傾向にあった。食物アレルギーは乳児期にそのほとんどが発症するが、アレルギー性鼻炎症状を乳児期から呈する症例はほとんど認めなかった。しかし、月齢・年齢とともに気管支喘息も含めた気道アレルギー発症に至る可能性はコントロール群に比べると高く、発症までの経緯としてダニ・ハウスダストといった吸入抗原が血清学的に陽性になるよりも早く、上気道感染時を契機に鼻汁中の好酸球陽性を認める傾向にあった。つまり、食物アレルギー児においては、初回の抗原検査で吸入抗原が陰性であっても、経過中の鼻汁中に好酸球漏出が見られた場合はアレルギー性鼻炎発症

の可能性が高く、その後の重症化予防のため何らかの介入の必要性が示唆された。

しかし、本研究は小児鼻アレルギー発症の経時的変化を長期間に観察する前向き研究であり、これまで行った乳幼児期のデータは、小児各々のこれからのアレルギー疾患発症における現時点での指標にすぎない。対象例は本研究期間中では、まだアレルギー性鼻炎をはじめ、気管支喘息やアトピー性皮膚炎などアレルギー疾患を発症していない症例も多く、発症していてもアレルギー性鼻炎については症状が軽度の場合が多い。今後、幼児期～学童期となり、感作抗原の増加や鼻所見の重症化が予想されるため、ひきつづき小児の動向を観察し、今回得られたデータを元に小児アレルギー性鼻炎の発症・重症化に寄与する因子を見出し、早期介入方法・時期に対する対応への手がかりとしたいと考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

1. 白崎英明、金泉悦子、氷見徹夫：通年性鼻アレルギー症例に対する免疫療法とレーザー手術の併用療法。日本レーザー医学会誌、Vol. 31, No2: 131-134, 2010. 査読あり
2. Shirasaki H, Kanaizumi E, Himi T. Expression and localization of the muscarinic receptor in human nasal mucosa. Proceedung of Airway secretion Research. 12: 1-5, 2010. 査読有り
3. Shirasaki H, Kanaizumi E, Himi T. Immunohistchemical localization of the bradykinin B1 and B2 receptors in human nasal mucosa. Mediators Inflammation. Volume 2009: 8, 2009. 査読有り
4. Shirasaki H, Kikuchi M, Kanaizumi E, Himi T. Accumulation of CRTH2-positive leukocytes in human allergic nasal mucosa. Ann Allergy Asthma Immunol. 102: 110-115, 2009. 査読有り

[学会発表] (計 8 件)

1. 白崎英明、金泉悦子、氷見徹夫：ヒト鼻粘膜におけるロイコトリエン E4 受容体-P2Y12 受容体の発現と局在。第 60 回 日本アレルギー学会 秋季学術大会。2010 年 11 月 25 日。

- 東京
2. Shirasaki H, Kanaizumi E, Himi T. Expression and localization of P2Y12 receptor in human nasal mucosa. Annual Meeting American College of Allergy and Immunology. 2010年11月11日。アメリカ、フェニックス
 3. 白崎英明、金泉悦子、氷見徹夫：鼻アレルギー局所におけるTh1-Th2バランスに関する免疫組織学的検討。第28回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会。2010年2月18日。福井
 4. 白崎英明、才川悦子、氷見徹夫：鼻アレルギー局所におけるGATA-3、T-bet, ROR γ 陽性細胞に関する免疫組織学的検討。第59回日本アレルギー学会秋季学術大会。2009年10月29-31日。秋田。
 5. 白崎英明、金泉悦子、氷見徹夫：鼻アレルギー局所におけるGATA-3、T-bet陽性細胞に関する検討。第48回日本鼻科学会。2009年9月10-11日。島根。
 6. 白崎英明、金泉悦子、氷見徹夫：ヒト下鼻甲介粘膜におけるムスカリン受容体の発現と局在に関する免疫組織学的検討。第29回気道分泌研究会。2009年4月25日。東京。
 7. 白崎英明、金泉悦子、氷見徹夫：人下鼻甲介粘膜と鼻茸におけるGR α とGR β 受容体の発現と局在。第27回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会。2009年2月12-14日。千葉。
 8. 白崎英明、金泉悦子、氷見徹夫：ヒト下鼻甲介粘膜におけるムスカリン受容体の発現と局在。第21回気道病態研究会。2009年2月7日。東京。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

6. 研究組織

- (1)研究代表者
金泉悦子 (Kanaizumi Etsuko)
札幌医科大学. 医学部. 助教
研究者番号：60404688
- (2)研究分担者
なし
- (3)連携研究者
なし