

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
藤井加奈子	主査教授 森脇 真一 副査教授 吉田 龍太郎 副査教授 河野 公一 副査教授 窪田 隆裕
主論文題名 Preliminary study of a challenge test to the patients with Japanese cedar pollinosis using an environmental exposure unit (曝露室におけるスギ花粉症患者のスギ花粉曝露による症状誘発に係わる予備的検討)	
学位論文内容の要旨	
《目的》 日本においてスギ花粉症は国民の25%以上が罹患していると報告され『国民病』と言われるほど代表的な季節性アレルギー性鼻炎である。治療は、薬物療法が中心であるが、その治療効果の評価は実際に空中花粉飛散が生じている時期に外来患者を対象とした治療臨床試験や花粉飛散中の野外曝露試験によって行われてきた。しかし前者は施行した年や地方により花粉飛散量が異なるため普遍的なものにならず、後者は雨や雪など天候に悩まされ試験の完遂が懸念されるという問題があった。 我々はこれらの問題を解決するシステムとして、花粉曝露を定量的にしかも随時にモニタリングすることができる花粉曝露試験室（以下曝露室）を創設した。曝露室の条件としては花粉濃度を段階的に調整でき時間的変動が少ないこと、室内の濃度分布が均一であることが求められる。今回、曝露室の基本的な性能を検証し、さらにスギ花粉症ボランティアに対して花粉症症状を誘発できる曝露条件について	

検討した。

《対象と方法》

曝露室は面積約 21.8m²、高さ 2.5m、定員は 12 名である。曝露室内の環境条件を、温度 23±3℃、相対湿度 45±10%、換気回数 10 回/時に設定した。

室内花粉濃度の時間的変動を確認するために、花粉濃度を 3,000 個/m³、6,000 個/m³、10,000 個/m³に設定した上で 4 分間隔、60 分間測定し経時的な濃度の変動を検討した。

同じ室内環境条件で室内花粉濃度分布を確認するために、花粉濃度を 10,000 個/m³に維持し、室内 12 カ所の被検者着席位置の花粉濃度と座席を中心とした 1.2m の正方形の範囲の花粉濃度を測定した。

花粉濃度は、吸引測定法および落下法により測定するダーラム法で測定し、相関関係があるか比較検討した。

この曝露室を用いてスギ花粉症ボランティア 14 名を対象に、スギ花粉非飛散期におけるスギ花粉曝露試験を行い症状が誘発されるかどうかを検討した。スギ花粉濃度を 10,000 個/m³に維持し、120 分間の曝露試験を行った（単回曝露）。その後約 1 ヶ月の期間をあけ、同じ条件で同じ被検者に 1 日 120 分間の花粉曝露を 2 日連続で行った（2 日連続曝露）。曝露中の症状 4 項目（くしゃみの回数、鼻をかんだ回数、鼻閉および鼻のかゆみ）の重症度について調査した。

《結 果》

曝露室内の花粉濃度を 6,000 個/m³以上に設定した場合、経時的な変動率を ±15%以内の範囲に抑えることができた。

曝露室内 12 カ所の被検者着席位置の花粉濃度分布は、±20%以内に維持できた。また座席の中心の花粉濃度を 100%とした場合、座席を中心とした正方形 1.2m 内の花粉濃度は ±15%以内に維持できた。

曝露室内の吸引測定法とダーラム法により測定した花粉濃度の測定結果は良好な相関関係を示した ($R^2=0.9775$)。

スギ花粉症ボランティアに対する曝露試験では、全体的に単回曝露および2日連続曝露の1日目より2日連続曝露の2日目に強い症状誘発があり、2日連続曝露の1日目は単回曝露と同程度の症状誘発であった。曝露前と曝露開始後120分の症状を比較検討した。鼻閉、鼻のかゆみは、単回曝露、2日連続曝露1日目、2日目のいずれも有意な症状の増悪を認めた。一方、くしゃみの回数、鼻をかんだ回数では、単回曝露、2日連続曝露1日目、2日目のいずれも有意な症状の変化は認めなかった。

《考 察》

曝露室において花粉濃度の時間的な変動と室内分布変動は少なく、安定した花粉曝露が可能であった。花粉非飛散期にスギ花粉症ボランティアを対象に単回曝露と2日連続曝露を行ったが、2日連続曝露の1日目の症状誘発は単回曝露の症状誘発と同程度であったことより、この程度の期間を空けると繰り返し曝露の影響はないと考えられた。花粉症患者は飛散が重なれば症状が増悪することが知られている。2日連続曝露の1日目より2日目の方が強い症状を認めたことは自然界において経時的に症状が増悪することの裏付けとなった。

これらの検討により、今後スギ花粉症に対する薬物治療の評価に曝露室を用いた研究が有用であることが示唆された。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲第	号	氏名	藤井加奈子
論文審査担当者			主査教授 森脇 真一	
			副査教授 吉田 龍太郎	
			副査教授 河野 公一	
			副査教授 窪田 隆裕	
主論文題名				
<p>Preliminary study of a challenge test to the patients with Japanese cedar pollinosis using an environmental exposure unit</p> <p>(曝露室におけるスギ花粉症患者のスギ花粉曝露による症状誘発に係わる予備的検討)</p>				
論文審査結果の要旨				
<p>申請者らは全国に先がけ、定量的に花粉曝露が可能で随時モニタリングできる花粉曝露試験室（以下曝露室）を創設した。そして、申請者は曝露室の基本的な性能とスギ花粉症患者ボランティアに対する症状誘発の予備的検討を行った。</p> <p>曝露室の条件として花粉濃度の時間的変動が少ないこと、濃度分布が均一であることが求められる。検討の結果、室内花粉濃度を 6,000 個/m³以上に設定した場合、経時的な変動率を±15%以内に抑えられることを確認した。また、花粉濃度を 10,000 個/m³とし室内 12 カ所の被検者座席の花粉濃度を測定すると±20%以内に維持可能であり、座席周辺の花粉尘度は±15%以内に維持することが可能であった。</p> <p>次にスギ花粉症患者ボランティアに対し花粉非飛散期に花粉濃度 10,000 個/m³、1 日 120 分間の条件で 1 日間のみ曝露試験と 2 日連続の曝露試験を行い花粉症症状の重症度を調査した。その結果、1 日の曝露で症状を誘発することが可能であるとともに、1 日目より 2 日目の方がより強い症状誘発が可能であることを確認した。</p>				

これは、花粉非飛散期でも即時の症状誘発が可能であることを確認するとともに、自然の花粉曝露において経時的に症状が増悪する事の裏付けとなる可能性が考えられた。

上記の結果をふまえ、今後はこの曝露室を用いて、曝露する花粉濃度、時間および日数などを調整することでよりよい症状誘発条件を検討できると考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Auris Nasus Larynx 2010 in press