

氏名	柚木 歩
(ふりがな)	(ゆき あゆみ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 号
学位審査年月日	平成 24年 2月 9日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Evaluating the effects of testing period on pollinosis symptoms using an allergen challenge chamber (花粉曝露室を利用した、花粉症患者に症状を誘発 する曝露時期に関する検討)
論文審査委員	(主) 教授 森 脇 真 一 教授 吉 田 龍 太 郎 教授 河 野 公 一 教授 朝 日 通 雄

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

日本におけるスギ花粉症の有病率は26.5%に上る。スギ花粉症に対する薬効評価はこれまで外来患者を対象とした臨床試験やボランティアを対象とした野外試験により行われてきた。しかし、両試験とも花粉飛散時期に行うため、施行年度や施行地域により花粉飛散数や気候条件に差があり、正確で客観的な評価は困難であった。そこで我々は、飛散花粉濃度を任意に調節できる花粉曝露試験室(以下曝露室)を2005年に創設した。この曝露室を用いて、これまでスギ花粉症ボランティアを対象に曝露試験を施行し、10,000 個/m³以上の花粉濃度で花粉症症状を誘発できることを確認した。

一般に花粉症では連続する抗原刺激によって鼻粘膜の過敏性が亢進するといわれている(プライミング効果)。そのため花粉曝露実験を施行する時期によって、条件設定をかえる

必要性が考えられる。そこで今回我々は、スギ花粉症ボランティアを対象に、花粉非飛散期と飛散期直後に曝露試験を行い、それぞれの花粉症症状の誘発について比較検討した。

《対象と方法》

① スギ花粉非飛散期の曝露試験（3日連続曝露）

スギ花粉非飛散期である11月に、スギ花粉症ボランティア13名を対象として試験を行った。曝露室のスギ花粉濃度を50,000個/m³に維持し、1日120分間の花粉曝露を3日間連続で行った（3日連続曝露）。曝露前、曝露中（15分毎）、曝露終了後（2時間、4時間、6時間）に鼻症状（くしゃみ、鼻かみ、鼻閉）および眼症状（眼のかゆみ）を記録させた。くしゃみと鼻かみはその回数を、鼻閉と眼のかゆみはvisual analogue scale（VAS）で評価した。客観的評価として、曝露前と3日目曝露直後にアコースティックライノメトリーを用いて鼻腔最小断面積を測定した。また曝露前と3日目曝露直後に鼻洗浄液および末梢血を採取し、鼻洗浄液中の好酸球数、eosinophil cationic protein(ECP)、IFN- γ 、IL-4、IL-5量を、末梢血中の総IgE値、スギ花粉特異的IgE抗体価、ECP、IFN- γ 、IL-4、IL-5量を測定した。

② スギ花粉飛散期直後の曝露試験（単回曝露）

スギ花粉飛散期直後である4月に、スギ花粉症ボランティア21名を対象として試験を行った。スギ花粉濃度を50,000個/m³に維持し、90分間の花粉曝露を1日のみ行った（単回曝露）。3日連続曝露試験と同様に、4項目の症状について、曝露前、曝露中（15分毎）に症状を記録させた。客観的評価として、曝露前後にアコースティックライノメトリーを用いて鼻腔最小断面積を測定した。

《結 果》

3日連続曝露では、4項目の症状すべてが曝露1日目から誘発された。経時的にみると、曝露1日目より2日目、2日目より3日目において症状の発現が速やかかつ顕著に認められた。また、各症状の累積スコアを算出して比較検討すると、すべての症状が曝露1日目

より 3 日目において有意に増強された。鼻腔最小断面積は、曝露前と比較して 3 日曝露後には有意に狭小化した。鼻洗浄液中の好酸球数は、曝露前と比較して曝露後に増加する傾向にあったが、統計学的に有意差を認めなかった。鼻洗浄液中および末梢血中の ECP、IL-4、IL-5、IFN- γ 量、また末梢血液中の総 IgE 値、スギ花粉特異的 IgE 抗体価は、いずれも曝露前後で変動はみられなかった。

単回曝露においても、4 項目の症状すべてが曝露後から誘発され、鼻腔最小断面積は、曝露後は曝露前と比較して有意に狭小化した。

単回曝露と 3 日連続曝露の 1 日目を比較すると、単回曝露で 4 項目の症状すべての発現が速やかにかつ強く認められた。

《 考 察 》

3 日連続曝露における症状の結果から、プライミング効果を実験的に確認できたものと考えられる。また、単回曝露の 1 日目にすべての症状が 3 日連続曝露の第 1 日目より強く誘発され、これは自然曝露によるプライミング効果によるものと考えられた。実際にスギ花粉症に対する薬剤を使用するのは花粉飛散期であり、曝露室を用いた薬剤の有効性や安全性をみる場合、プライミング効果を考慮した実験系を組む必要がある。すなわち曝露室を用いた花粉飛散研究は、非飛散期に施行できる利点があるが、非飛散期の実験系ではより長い期間の抗原曝露が必要と考えられる。しかし、ボランティアの社会的制約から長期にわたる連続曝露は困難であり、今回検討した非飛散期での 3 日連続曝露が妥当であると考えられる。これらに留意した曝露室を用いた研究は、鼻アレルギーのメカニズム解明や、治療効果の評価に応用できるものと期待される。

論文審査結果の要旨

日本におけるスギ花粉症の有病率は現在も増加傾向にあるが、治療効果の評価方法は確立されていない。申請者は、花粉曝露室（以下曝露室）を用いて、スギ花粉非飛散期および飛散期に花粉曝露試験を行い、適切な花粉曝露条件の設定について検討している。

① スギ花粉非飛散期における3日連続曝露試験

スギ花粉症ボランティアを対象に、スギ花粉非飛散期に花粉濃度 50,000 個/m³、1日 120 分間の条件で3日連続で曝露試験を行い、花粉症症状の誘発について検討している。その結果、症状は曝露1日目から誘発され、曝露日数が経つに従い症状発現が早く、症状も強く誘発される傾向にあった。累積スコアでも、曝露1日目より3日目の症状が有意に強かった。このことは、プライミング効果が実験的に確認されたことを意味する。さらに、鼻閉の客観的評価として測定した鼻腔最小断面積は、曝露前と比較して3日目曝露後には有意に狭小化していることを見出した。

② スギ花粉飛散期直後における単回曝露試験

スギ花粉症ボランティアを対象に、スギ花粉飛散期直後に花粉濃度 50,000 個/m³、1日 90 分間の条件で単回曝露試験を行い、花粉症症状の重症度を検討している。その結果、症状は曝露後から誘発され、3日連続曝露の1日目と比較すると、すべての症状において発現が速やかにかつ強く認められた。これは自然曝露によるプライミング効果によるものと考えられる。また、鼻腔最小断面積は、曝露前と比較して3日目曝露後には有意に狭小化していることを確認した。

以上より、曝露室を用いて花粉症の症状を正確に再現するためには、プライミング効果を考慮した花粉曝露条件を設定することが必要であると考えられる。これらをふまえた曝露室を用いた研究は、鼻アレルギーのメカニズム解明や治療効果の評価に有用であることを示唆している。

以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項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)

Allergology International 60(4): 533-539, 2011