

季節性アレルギー性鼻炎 (花粉症) と分子栄養学的介入についての統合レビュー II

栄養介入の有効性

渡邊 直樹

IMN Research Center*研究員
watanabe@imn-rc.com

工藤 八

IMN Research Center*研究所長
kudo@imn-rc.org

5 前稿のまとめ-季節性アレルギー性鼻炎 (花粉症) の全体像

季節性アレルギー性鼻炎 (花粉症) は花粉抗原曝露で誘発される IgE 依存性鼻粘膜炎症であり、日本の有病率は 38.8% に達する [1,2]。感作後に再曝露すると、花粉が好塩基球・肥満細胞上の IgE を架橋してヒスタミンやロイコトリエンを放出する即時型反応が数分以内に生じ、続いて 2-6 時間後に好酸球主体の遅発相炎症が起こり MBP・サイトカインが粘膜浮腫と鼻閉を遷延させる [1,3]。炎症の反復は基底膜肥厚・杯細胞過形成などの組織リモデリングを進行させ、少量の花粉尘や冷気でも症状が出る粘膜過敏化を固定化する [1]。

発症リスクは 1. 遺伝素因 (家族歴・GWAS 感受性遺伝子; 寄与率 30-70%) [1,4] 2. 上皮バリア障害と Th2 偏位など免疫調節異常 [1,5] 3. 花粉曝露量・大気汚染 (PM_{2.5} やディーゼル排気粒子) [3,6,7] 4. 年齢・性別・内分泌 (思春期・妊娠など) [2,8] ーの 4 層で整理でき、ポリジェンリスクスコア上位 10% では発症オッズが約 2.3 倍に高まる [4]。

本章で示したように、花粉症は高頻度かつ多因子性の疾患であり、発症前、特に乳児期のバリア機能保護とマイクロバイオータ修飾が一次予防の鍵を握る [5,9,10]。一方で、感作後は病態が複雑化するため、リスク層別化に基づく個別化アプローチが不可欠となる。次章以降では、こうした基盤知識の上に、薬物療法・アレルギー免疫療法・分子栄養学的介入など多層的な治療戦略を体系的に論じる。

6 一次予防 (発症予防)

季節性アレルギー性鼻炎 (花粉症) の一次予防に関する報告は、乳幼児期 (おおむね 2 歳まで) に限って介入効果を示したものが認められ、3 歳以降で有効性を証明した研究は現時点で見当たらない [5,9-13]。2 歳までに吸入アレルギーへ IgE 感作されると 10 歳時点の発症オッズ比は 4.0、集団寄与危険割合は 34% と推定される [12]。この感作リスクは、全身保湿による皮膚バリア維持 [5]、4 か月以上の母乳栄養 [9]、妊娠後期から授乳期のプロバイオティクス投与 [10]、花粉期の室内 HEPA フィルター使用 [11] などで有意に低減したと報告されている。一方、学童期以降で同様の介入が新規感作を有意に抑制した試験は報告されていない [13]。これらの知見から、一次予防の介入対象は主として乳幼児期に限定され、3 歳以降は先制薬物療法やアレルギー免疫療法など二次予防的アプローチが検討の中心となっている。

7 二次予防・治療

7.1 薬物療法

花粉シーズン中の第一選択は、第 2 世代抗ヒスタミン薬と局所ステロイド点鼻である。抗ヒスタミン薬はくしゃみ・鼻漏を平均 40% 低減し、鎮静作用の少ないセチリジンやフェキソフェナジンが推奨される [1]。局所ステロイド (モメタゾン、フルチカゾン) は TNSS を 50-70% 改善し、2 週間の連日投与で最大効果に達する [1]。ロイコトリエン受容体拮抗薬 (モンテルカスト) は鼻閉および夜間症状に有用で、ステロイド点鼻との併用で追加 15% の症状改善が報告される [1]。

*IMN Research Center = Integrated Molecular Nutrition Research Center

7.2 アレルゲン免疫の療法の効果と限界

スギ/ヒノキ皮下免疫療法 (SCIT) は3年投与で症状薬物スコア (CSMS) を40%減少させ、治療終了後3-7年間にわたり効果が持続する [14]。舌下免疫療法 (SLIT) ではスギ錠剤の3年療法でCSMSが30%減少し、治療終了2年後でも効果維持が示されている [1]。ただし寛解持続率は60-70%にとどまり、治療中のアナフィラキシーリスク (SCIT 0.1-0.2%) とアドヒアランス低下が課題となる。

7.3 生物学的製剤と個別化医療

重症花粉症では抗IgE抗体 (オマリズマブ) が選択肢となる。オマリズマブ150-300mgを花粉期前から12週間投与すると、CSMSが48%減少しQOLスコアも有意に改善したRCTが報告されている [15]。重症例への併用でステロイド点鼻使用量を半減でき、スギ/ヒノキ皮下免疫療法 (SLIT) 非応答例にも効果が認められる。ただし高コストと投与中断後の効果減弱が限界であり、血清IgE 600IU/mL以上の高値例で特に有用とされる。今後はIL-5受容体抗体 (ベンラリズマブ) やTSLP抗体など新規生物学的製剤の適応拡大が検討中である。

7.4 寛解後の再発リスクと長期フォローアップ

スギ/ヒノキ皮下免疫療法 (SCIT) および舌下免疫療法 (SLIT) をいずれも3年以上継続した場合、治療終了5年後の再発率は25-35%と報告される [16]。高ベースラインIgE値、若年開始、花粉量が多い地域に居住していることが再発リスク因子であり、欧州アレルギー免疫学会 (EAACI) は治療終了後5年間の年次モニタリングを推奨している [1]。症状再燃時には1-2年のブースター免疫療法が有用という観察データがあるが、RCTレベルの根拠は限られる。生物学的製剤は投与中止6-12か月で効果が消失する例が多く、長期継続と定期評価が必要である。

8 これまでの研究による栄養介入知見の整理

8.1 これまでの研究による栄養介入知見の整理

花粉症の症状はヒスタミン放出・好酸球浸潤・酸化ストレスの三位一体で悪化することから、抗酸化・免疫調節栄養素の補充は薬物療法を補完しようと考えられている。アスコルビン酸 (ビタミンC)・カルシフェロール (ビタミンD) については無作為比較試験やメタ解析が蓄積し始めており [17,18]、その他の

栄養素 (トコフェロール (ビタミンE)、亜鉛、 ω -3脂肪酸) はエビデンスが限定的ながら補助的效果が示唆されている [19,20]。

表1: 抗酸化・免疫調節栄養素の推奨量とエビデンス

栄養素	主要作用機序	代表的エビデンス (試験デザイン・効果量)	RDA [†]	UL [‡]	エビデンス強度
アスコルビン酸 (ビタミンC)	抗酸化、ヒスタミン不活化	経口 2g/日 × 8週 RCT: TNSS -1.2/12、静注 10g: VAS -1.3/10 [17]	100 mg/日	2 g/日	RCT
カルシフェロール (ビタミンD)	Treg 誘導、IL-10 産生促進	欠乏者に 2000 IU/日 × 12週 RCT: TNSS -1.1/12 [18]	15 μ g = 600 IU/日	100 μ g = 4000 IU/日	RCT
トコフェロール (ビタミンE)	脂質過酸化鎖反応遮断、PKC抑制	観察研究: 800 mg/日 補充で鼻症状スコア改善 [19]	15 mg α -TE/日	1000 mg α -TE/日	観察研究 (症例数小・交絡リスク有)
亜鉛	ヒスタミン分解補助、バリア再生	小規模 RCT: 30 mg/日 × 4週で症状15%減 [19]	男性 11 mg/日 女性 8 mg/日	40 mg/日	小規模 RCT (症例数少・追跡短)
ω -3脂肪酸 (EPA+DHA)	5-LOX 競合、抗炎症作用	系統的レビュー: 2g/日 × 12週で症状 SMD -0.28 [20]	AI 0.25-0.5 g/日 (EPA+DHA)	3g/日 (補油由EFSA目安)	メタ解析 (低確実性: 研究デザイン不均一・症例数小)

[†] RDA: 日本人の食事摂取基準 (2020年版) などに基づく成人推奨量。

[‡] UL: 耐容上限量 (各臓器の設定値)。

- **TNSS (Total Nasal Symptom Score)** くしゃみ・鼻漏・鼻閉・鼻痒感を各0-3点で評価し合計0-12点で示す指標。例「TNSS -1.2/12」はスコアが平均1.2点低下、12点満点換算で約10%改善を意味する。
- **VAS (Visual Analogue Scale)** 症状の主観的強度を0 (なし) ~10 (最重度) の線分上で示す評価法。例「VAS -1.3/10」は10段階評価で1.3ポイント症状が軽減したことを示す。
- **RCT (Randomized Controlled Trial)** 参加者を無作為に介入群と対照群へ割り付けて比較する試験デザイン。因果推論の信頼度が高い。
- **SMD (Standardized Mean Difference)** 複数研究の効果量を標準化した統合指標。-0.2~-0.5は「小~中」程度の症状改善を示す。例「SMD -0.28」は介入群の症状が小さめだが統計的に有意に軽減した水準。

8.2 栄養素ごとの主要機序

・アスコルビン酸 (ビタミン C)

活性酸素種 (細胞を傷つける酸化性分子) を直接除去して酸化ストレスを低減し、ヒスタミン-モノアミン酸化酵素 (血中ヒスタミンを分解する酵素) の補助因子としてヒスタミン濃度を下げる。さらに NF- κ B (炎症関連遺伝子のスイッチを入れる転写因子) の活性化を抑え、Th2 サイトカインである IL-4・IL-5 (IgE 産生や好酸球活性化を促すタンパク質) の産生を弱めることが *in vitro* = 試験管内細胞培養実験で示されている [19,21]。

・カルシフェロール (ビタミン D)

樹状細胞 (抗原を提示して免疫を誘導する司令塔細胞) の成熟を抑制し、免疫を鎮める IL-10 を分泌する制御性 T 細胞 = Treg (過剰な炎症をブレーキする細胞) を誘導して Th2 / Th17 (アレルギーや炎症を推進するヘルパー T 細胞サブセット) の応答を緩和する。またエピジェネティック (DNA 配列を変えずに遺伝子発現を調節する化学修飾) によりタイトジャンクション遺伝子 (上皮細胞を密着させる接着構造) を活性化し、上皮バリアを強化する作用も報告されている [3,18]。

・トコフェロール (ビタミン E)

脂質過酸化鎖反応 (細胞膜の脂質が次々に酸化される反応) を遮断して細胞膜を保護するとともに、プロテインキナーゼ C = PKC (細胞内シグナル伝達酵素) と NF- κ B 経路を阻害し、好酸球を呼び寄せるケモカイン (走化性タンパク質) の発現を抑える [19]。

・亜鉛

ヒスタミン N-メチルトランスフェラーゼ (ヒスタミンを不活化する酵素) の補因子としてヒスタミン分解を促進し、上皮細胞増殖と創傷治癒を助けて物理的バリア再生を補佐する。亜鉛欠乏モデルでは Th1/Th2 バランスが Th2 偏位 (アレルギー方向) へ傾くことが動物実験で示され、亜鉛補充によりこの傾きを是正できる [22]。

・ ω -3 脂肪酸 (EPA / DHA)

アラキドン酸 (炎症性メディエーターの原料) と 5-リポキシゲナーゼ = 5-LOX (ロイコトリエン合成酵素) を競合的に阻害してロイコトリエン C₄ (気道収縮・血管透過性亢進物質) の生成を減らす一方、同じ経路からレゾルビンやプロテクチンといったスペシャライズド抗炎症脂質メディエーター (炎症終結を促す分子) を産生する [20,23]。これにより好酸球の走化性 (炎症部位への遊走能) が低下し、遅発相炎症が緩和される。

9 まとめ

本稿では、季節性アレルギー性鼻炎 (花粉症) の成因から実践的対策までを体系的に整理した。花粉症の発症機序は、花粉抗原に対する IgE 依存性即時型反応と好酸球主体の遅発相炎症が相互に連鎖すること、上皮バリア障害と大気汚染・温暖化による曝露総量の増加が症状の重症化と若年発症に拍車をかけることが整理された。リスク層別化については、1. 遺伝素因、2. バリア機能と免疫調節、3. 曝露量・汚染物質、4. 年齢・性別の四層で評価する枠組みを示した。一次予防では生後二歳までのバリア保湿や母乳栄養、プロバイオティクスといった介入が IgE 感作を抑え得る一方、三歳以降は症状軽減を目的とする二次予防が中心となることを整理した。治療面では標準薬物療法とアレルギー免疫療法の位置付けを再確認し、重症例に対する抗 IgE 抗体など生物学的製剤の補完的役割を明示した。さらに、アスコルビン酸 (ビタミン C) ・カルシフェロール (ビタミン D) を軸とする栄養学的補充が症状をわずかに緩和し得ること、その他栄養素はエビデンスが限定的であることを概観した。総じて、花粉症対策は乳幼児期の感作阻止、学童期以降の曝露管理と先制薬物療法、疾患修飾を狙う免疫療法、そしてエビデンスを踏まえた栄養補充を組み合わせた多層的アプローチが理論的にも臨床的にも妥当であることが整理された。

表 2: 付表 エビデンス強度

エビデンス強度	説明
メタ解析 (システマティックレビュー)	複数研究を統合し定量評価。もっとも信頼性が高いが、元研究の質に依存する。結果のばらつきは異質性指標 I^2 で示され、0-25% は低異質性 (研究結果がよく一致し信頼性が高い)、25-50% は中等度、50% 以上は高異質性で解釈に注意が必要。
RCT (ランダム化比較試験)	介入と対照を無作為割付し交絡を最小化。十分なサンプルと追跡期間があれば高い証拠力。
小規模 RCT	デザインは RCT と同じだが症例数や期間が不足し推定に不確実性が残る。
観察研究	介入を操作せず曝露とアウトカムを解析。実臨床データに近い利点と、交絡のリスクを併せ持つ。

参考文献

- [1] J. L. Brożek, J. Bousquet, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (aria) guidelines: 2020 revision. *Allergy*, 2020.
- [2] Y. Okamoto et al. Epidemiological survey of allergic rhinitis in japan 2019. *J Otolaryngol Soc Jpn*, 2020.
- [3] D. I. Bernstein et al. Diesel exhaust particle exposure increases allergic airway responses. *J Allergy Clin Immunol*, 114:1116–1122, 2004.
- [4] Y. Zhang et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for allergic rhinitis in han chinese. *Nat Genet*, 50:1569–1576, 2018.
- [5] A. Kubo, K. Nagao, and M. Amagai. Barrier dysfunction and negative outcome in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 139:1723–1731, 2017.
- [6] C. Andersson et al. Air pollution and pollen allergenicity: a review of the combined effects. *Allergy*, 75:1423–1441, 2020.
- [7] C. Traidl-Hoffmann et al. Impact of climate change on pollen allergenicity. *Allergy*, 68:1287–1296, 2013.
- [8] A. A. Dror et al. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: a review of definitions and methodologies. *Allergy*, 2022.
- [9] C. J. Lodge et al. Breastfeeding and allergic outcomes: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 136:37–48, 2015.
- [10] M. Kalliomäki et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 357:1076–1079, 2001.
- [11] H. K. Park et al. Hepa air cleaners to reduce indoor allergens for primary prevention of allergic disease: a randomized trial. *Clin Exp Allergy*, 47:614–624, 2017.
- [12] A. J. Lowe et al. Early-life inhalant allergen sensitization and childhood allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 68:549–556, 2013.
- [13] E. Rönmark et al. Eczema in infancy is an independent predictor of allergic rhinitis up to 10 years. *Allergy*, 72:473–480, 2017.
- [14] S. R. Durham, S. M. Walker, E. M. Varga, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*, 341:468–475, 1999.
- [15] T. B. Casale, W. W. Busse, J. N. Kline, et al. Omalizumab pretreatment prevents seasonal allergic rhinoconjunctivitis symptoms. *J Allergy Clin Immunol*, 108:184–190, 2001.
- [16] A. Didier, H. J. Malling, M. Worm, et al. Five-year sustained clinical efficacy of once-daily grass pollen slit-tablet treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 135:721–728, 2015.
- [17] C. Vollbracht et al. Intravenous vitamin c in the treatment of allergies: an interim analysis of a cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018.
- [18] Y. M. Chiu et al. Vitamin d supplementation and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*, 2023.
- [19] L. Bielory, R. Gandhi, and B. P. Bielory. Complementary and integrative treatments in allergic rhinoconjunctivitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 14:478, 2014.
- [20] B. I. Nwaru et al. Omega-3 fatty acid supplements in allergic diseases: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*, 129:549–557, 2012.
- [21] H. Hemilä. Vitamin c and histamine: a review of biochemical and clinical evidence. *Inflamm Res*, 37:193–200, 1992.
- [22] A. S. Prasad. Zinc in human health: effect on immune function. *Nutrients*, 6:106–116, 2014.
- [23] P. C. Calder. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr*, 142:592S–599S, 2012.