

原 著

アレルギー性鼻炎及び花粉症に対するハイドロ銀チタンシート (HATS) の臨床的有用性の検討

An analysis of the clinical benefit of Hydroxyapatite-binding silver/
titanium dioxide ceramic composite sheets (HATS) against hay fever

岡崎 成実

Narumi OKAZAKI

新宿レディースクリニック 産婦人科

SHINJUKU Ladies Clinic

要 約

背景・目的

我が国の花粉症有病割合は約4割を超え、本人のQOL低下だけではなく、労働損失や医療費用が増大する視点からもその効果的な治療が望まれている。本研究の目的は、アレルギー性鼻炎及び花粉症を治療する新しい方法の一つとして、酸化チタンの光触媒効果に銀を追加しハイドロキシアパタイトを用いて独自開発した複合光触媒物質シート (Hydroxyapatite-binding silver/titanium dioxide ceramic composite Sheets 以下「HATS」) の臨床効果を副作用の有無を含めて証明することである。

研究方法

臨床被験者は、男性5名、女性7名で、平均年齢47.6歳である。研究方法は、同一人に対して、通常マスクを二日間使用し、その後、複合光触媒物質 (Hydroxyapatite-binding silver/titanium dioxide ceramic composite 以下「HAT」) 「HAT」を付加しないコヨリ状不織布を五日間使用し、更にその後「HAT」を付加したコヨリ状不織布「HATS」を五日間使用した場合の自覚的な臨床効果を比較検証した。具体的には、通常マスクを二日間使用した後に、HATを塗布していない幅2cm x 15cm不織布をコヨリ状にして、朝9時から40分間、鼻腔内に5日間連続で患者本人が挿入した。その後、HATを塗布した「HATS」を、同様に5日間治療介入した。実施医療機関は東京都内1機関であり、実施時期はアレルギー性鼻炎と花粉症が混在するため、2015年11月1日から2016年5月30日までである。

結果

通常マスク使用二日間、HATS不使用五日間の鼻炎3症状 (くしゃみ、鼻水、鼻閉) 平均得点をみると、くしゃみが2.25点と2.33点、鼻水が3.08点と3.03点、鼻閉が3.08点と3.05点、総合スコアが8.46点と8.33点であり、症状改善はほとんど見られず統計学的な有意差は得られなかった。それに対して、HATS使用開始24時間後には、通常マスク使用二日間とHATS不使用五日間の平均値に比べて全ての12症例において症状改善がみられた。くしゃみ得点は1.42点に、鼻水得点は2.17点に、鼻閉得点は2.00点に、総合スコア得点は5.50点となり、いずれも統計学的に有意な改善効果が示された。また、自覚的ないし臨床学的にみた副作用は見られなかった。

結語

花粉症に対して、通常マスクないし「HATS不使用群」では、症状改善が見られなかったものの、「HATS使用群」では、副作用がなく自覚的にみた臨床改善効果が示された。HATS療法が、家庭での簡便なホームケア治療方法の一つとして活用できるためには、長期で見た効果の検証と共に、長期で見た副作用の検証、及び無作為化対照付き介入研究が期待される。

Abstract

Background / Objective

The prevalence of hay fever in Japan is a little over 40 percent. Effective treatments for hay fever have been sought in order to prevent not only decreases in affected individuals' quality of life, but also labor losses and increases in healthcare costs. The purpose of this study is to verify the clinical efficacy of Hydroxyapatite-binding silver/titanium dioxide ceramic composite Sheets (HATS), a new, proprietary treatments for hay fever, developed by adding silver to the photocatalytic effect of titanium oxide and by using hydroxyapatite.

Research Method

The research subjects were seven women and five men, with an average age of 47.6 years. The method of the research was to compare each respective subject's time when not using the treatment to their time while using it. We verified the data by comparing the subjective clinical efficacy of both not using HATS and using HATS periods after using usual mask for two days. Specifically, additive-free non-woven fabric not treated with HATS were made into string shapes 2 cm wide x 15 cm and inserted intranasally for 40 minutes from 9:00 AM for five consecutive days by the patients henceforth, the HATS non-using group. Five days later, non-woven fabric containing HATS using group was used in the same manner as with the control group, and a comparison evaluation was performed by comparing the therapeutic value against hay fever before and after for each five days. The institution carrying out the research was a medical institution in Tokyo. The research period was November 1st, 2015 to May 30th, 2016.

Results

Both using the usual mask for two days and the HATS non-using group for five days, when values for three symptoms of nasal inflammation sneezing, nasal mucus, nasal obstruction were compared with each others. Sneezing went from 2.25 and 2.33, nasal mucus 3.08 and 3.05 and nasal obstruction 3.08 and 3.05. The resulting overall score went from 8.46 and 8.33.

As such, significant improvement in symptoms was not observed, and no significant statistical difference was obtained. In comparison, improvements in symptoms were observed in the HATS using group. Twelve subjects when comparing their cases 24 hours after treatment, the value for sneezing went to 1.42, nasal mucus to 2.17, and nasal obstruction to 2.0. The resulting overall score went to 5.50. Their significant effects were maintained during five days compared with both using the usual mask for two days and the HATS non-using group for five days. Additionally, neither subjective nor clinical side effects were observed.

Conclusion

Both using the usual mask for two days and the HATS non-using group for five days, improvements in symptoms were not observed. In the HATS using group, however, subjective and clinical improvement without any side effects were shown. In order to make practical use of HATS treatment as a simple home care therapeutic approach, there will be a need to verify the absence of side effects. Randomized, controlled intervention studies, along with research into long-term effects is needed.

キーワード: ハイドロキシアパタイト銀酸化チタン (HAT)、光触媒、花粉症、自覚症状

Key words: Hydroxyapatite-binding silver/titanium dioxide ceramic composite Sheets (HATS), photo-catalysis, hay fever, subjective symptoms

1. 緒言

花粉症鼻炎による QOL 低下

花粉症による鼻炎は、鼻腔粘膜において I 型アレルギー反応が典型的に生じる疾患である。2005 年に行われた ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) を用いた全国疫学調査では、花粉症を含む鼻アレルギーの頻度は成人で 47.2%であった¹⁾。

また、スギ花粉症を含むアレルギー性鼻炎は、国民の 40%以上が罹患していると考えられ、今後も増加することが予想される²⁾。

アレルギー性鼻炎の主な症状は、くしゃみ、水様性鼻漏、鼻閉であり、結果的には嗅覚障害、睡眠障害、集中力の低下などの随伴症状へと連動している。その結果、日々の生活における Quality of Life (QOL) を

低下させる主要疾患の一つとして注目されている。

花粉症による経済的影響

アレルギー性鼻炎は、労働生産性の低下の観点からも重要である。例えば、Lamb³⁾らはアレルギー性鼻炎の生産性損失時間は1日あたり2.3時間であり、年間3.6日の欠勤に相当することが報告されている。またアレルギー性鼻炎と花粉症における年間1人当たりの平均生産損失額は593米ドルと報告されているが、この経済損失額は、高ストレス、頭痛、うつ病、関節炎やリウマチ、不安障害、呼吸器感染症、高血圧、糖尿病、気管支喘息、心血管系疾患よりも多いことが報告されている。我が国においても、荻野⁴⁾は、花粉症患者での労働生産性はQOLや症状の重症度と有意な関連が認められることを報告している。また、岡本⁵⁾は、鼻閉を伴うアレルギー性鼻炎に係わる経済的損失について試算し、鼻閉を伴うアレルギー性鼻炎患者の労働生産性の低下による経済的損失は日本全体で年間4兆3,966億円、睡眠障害による交通事故に係わる経済的損失は、年間1,601億円となり、医療費は含まないでも合計4兆5,567億円であると推計している。これらのことより、適切な治療により症状を改善しQOLを低下させないことは、本人のQOL維持向上だけではなく、労働生産性の損失の改善にも有用である。

花粉症の医療費用

我が国の2014年度医療費総額は40兆円を超えている。全ての癌疾患に使用される年間化学療法総額が約7,500億円である一方、アレルギー性疾患による治療費用もほぼ同額である。また、アレルギー性疾患による休業や、病院受診による経済性損失総額は、アレルギー性鼻炎および花粉症の有病者数が約4,000万人であり、一人あたりの年間医療費用および経済損失額が約2~3万円であることから、総額で約8,000億円から1兆2,000億円になることが推定される。このようにアレルギー性鼻炎および花粉症の医療費総額と経済損失額を合わせて考慮すれば、適切な予防や新しい治療方法の開発は、医学的にも経済学的な観点から見ても大きな研究課題の一つであり、適切な予防ないし治療方法の開発が期待されている。

これまでの治療方法と新しい治療方法

アレルギー性鼻炎および花粉症の治療方法は、大きく4つに分類される。

- 1つ目は、抗原を空気清浄やマスク着用で回避しアレルギーの体内暴露を物理的に制限する方法である。
- 2つ目は薬物療法であり、体内でのアレルギー反応として肥満細胞の活性化を抑制する抗ヒスタミン療法やステロイド療法である。

3つ目の方法は、減感作療法に代表される免疫療法である。

4つ目の方法は、外科的、手術的療法であり、レーザー療法や神経切断術などが用いられてきた。

本研究で用いたHATSは、これまでに開発された触媒機能を新規に応用し独自に開発したものであり、アレルギーの体内暴露物質である、花粉やダニ、そしてウイルスや細菌を酸化還元方法により物理的ないし化学的に変性分解させ、体内暴露を物理的に除去することで花粉症の発症を抑制する上記の第一の治療法の一つである。

研究目的と研究意義

本研究目的は、HATSによる予防方法の安全性を確認しつつ、その臨床効果について、通常マスク着用とHATを含まないコヨリ状不織布の使用後に、HATS使用した不織布の臨床効果を明確にし、そのメカニズムを検討し、家庭でのセルフメディケーションの一つとして活用できる可能性を検証することである。

この新しいHATS利用が、重大な副作用がなくかつその効果が明確になれば、家庭での簡便なセルフメディケーションの一つとして活用できる科学的な基盤として位置づけられ、本人のQOL向上は勿論のこと、公衆衛生的に見ると医療費安定化や労働生産性を向上させる方法の一つとしての意義が高いものと期待できる。

本調査での研究倫理については、ヘルシンキ委員会の指針を遵守すると共に、分析では個人IDを用いて解析した。また、新宿レディースクリニック研究倫理委員会での承諾（研究倫理審査許可No1013 2015年11月）を得て実施した。

2. 研究方法

2-1. 研究対象

研究対象者は、花粉症シーズンである3~5月の期間中は、くしゃみ、鼻水、鼻閉がほぼ毎日みられ、日本アレルギー学会鼻アレルギー診療ガイドライン2013年の診断基準に基づいて、耳鼻科専門医に診断された、花粉症スコアが、3~4点と強い症状が見られ、有病期間が3年以上の患者とした。また、これまでの治療方法として主として薬物療法のみのもとし、減感作療法やレーザー療法既往歴の者は除外した。それらの治療法では、一定の臨床効果が得られず、治療抵抗性がある者を本人の同意を得て選定した28歳から54歳までの男性5名、女性7名の12名である。平均年齢47.6歳である（Table1）。

対象者の詳細な特性を以下示す。No1の26歳女性

症例は、18年前より、くしゃみ、鼻水、鼻づまりの花
粉症と通年性アレルギーに毎年罹患し、これまでに標
準的な薬剤を使用していた。これまでに使用した薬剤
は、抗ヒスタミン剤、鼻腔内ステロイド噴霧にて症状
を緩和するものの、どれも満足のいく効果は見られず、
持続的な治療効果は見られなかった。

No2の33歳の女性は6歳ごろよりくしゃみ、鼻水、
鼻づまりの花粉症アレルギー症状が毎年継続し、標準
的な薬剤を継続使用していたが、どれも満足のいく効
果はみられず、とくに鼻水の症状が強く、花粉症の季
節は日々の生活に支障をきたしていた。

No3の34歳女性症例は、4年前より突然、花粉症
に加えて金属アレルギーも合併した。特有症状である
くしゃみ、鼻水、鼻づまりがみられ、標準的な薬剤を
多数使用するものの、眠気の副作用が見られたことか
ら継続的服薬ができなかった。ベッドに横になるだけ
で鼻水が枕まで流れ落ち、睡眠時には鼻閉で口呼吸が
ひどく、不眠症状も強い状態であった。

No4の38歳女性症例は7歳ごろからくしゃみ、鼻水、
鼻づまりの花粉症アレルギー症状が毎年継続し、標準
的な薬剤を継続使用していたが、どれも満足のいく効
果はみられず、生活に支障をきたしていた。

No5の44歳女性症例は、12年前、32歳より花粉症
の症状が悪化し、症状がひどいときに、服薬にて対処
療法をしていたが、十分な治療効果が見られなかった。

No6の44歳女性症例は、28歳より花粉症の症状が
悪化し、過去に2回、レーザーによる鼻腔粘膜焼灼
術を施行していたが、著効なく、症状がひどいときに、
服薬にて対処療法をしていたが、十分な治療効果が見
られなかった。

No7の45歳男性症例は5年ほど前からくしゃみ、

鼻水、鼻づまりの花粉症アレルギー症状が毎年継続し、
標準的な薬剤を継続使用していたが、どれも満足のい
く効果はみられず、とくに鼻水、くしゃみがの症状が
毎朝強い状態であった。

No8の47歳男性症例は22歳ごろより、くしゃみ、
鼻水、鼻づまりの花粉症アレルギー症状が毎年継続し、
標準的な薬剤を継続使用していた。一度平成27年に
レーザー治療を行うが、効果は不完全であったので、
抗ヒスタミン剤を適時服用している。

No9の49歳男性症例は、18年前より、くしゃみ、
鼻水、鼻づまりの花粉症と通年性アレルギーに罹患し、
これまでに標準的な薬剤を使用していた。これまでに
使用した薬剤は、抗ヒスタミン剤、抗ロイコトリエン
剤、血管収縮剤、鼻腔内ステロイド噴霧 ステロイド
内服薬および、各種漢方薬を用いて症状を緩和するも
の、残念ながらどれも満足のいく効果は見られず、
持続的な治療効果が見られなかった。

No10の50歳男性症例は、40年前より、くしゃみ、
鼻水、鼻づまりの花粉症アレルギー症状が毎年継続し、
標準的な薬剤を継続使用していたが、どれも満足のい
く効果はみられず、とくに鼻閉が強く血管収縮剤など
を使用するも年々症状が悪化傾向にあり、日々の生活
に支障をきたしていた。

No11の50歳女性症例は、28歳より花粉症の症状
が悪化し、標準的な薬剤を継続使用していたが、どれ
も満足のいく効果はみられなかった。

No12の53歳男性症例は、40年前の小学生時代か
らくしゃみ、鼻水、鼻づまりの通年性アレルギーに加
えて花粉症もあり、標準的な薬剤を長年使用していた
ものの、どれも満足のいく効果は見られなかった。

表1 12人の患者の性・年齢分布

年齢	26歳	33歳	34歳	38歳	44歳	45歳	47歳	49歳	50歳	53歳	計
男性						1	1	1	1	1	5
女性	1	1	1	1	2				1		7
計	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	12

2-2. 新しい治療法 HATS の特性とメカニズム

「HATS」は、酸化チタンの光触媒効果に対して、
銀を追加しハイドロキシアパタイトを用いて独自開発
した複合光触媒物質シートである。この「HATS」の
原理は、1967年に藤嶋昭が酸化チタンに光をあてると、
水が分解され酸素と水素になる研究報告⁶⁾を基盤
とした。アナターゼ型酸化チタンを活用した光触媒は、
光を照射すると酸化チタン内の電子が移動することで

フリーラジカルを生じさせるのに対して、新規開発し
た「HATS」は、銀が加わることで、光がなくても光
触媒と同等な機能をもつハイブリット型酸化チタン物
質である。また、「HATS」の特性は、酸化還元作用
により、花粉蛋白やウイルスなどを吸着出来るように
改良した(図1)。また、本研究で用いた「HAST」は、
ポリエステル100%の不織布にハイドロ銀チタンを1
平方メートル当たり4gとなるように熱結合し、人体

内に浸透できない99ナノミクロン以上の分子レベルに保つ技術を確立した。「HATS」を不織布に混合含有させたものが「HATS」である(図1、図2)。

HATSの作用メカニズムは、銀からのエネルギーにより、酸化チタンの表面で電子ホール h^+ を作り出す。その後に、水分反応し活性酸素(OH \cdot)を産出す

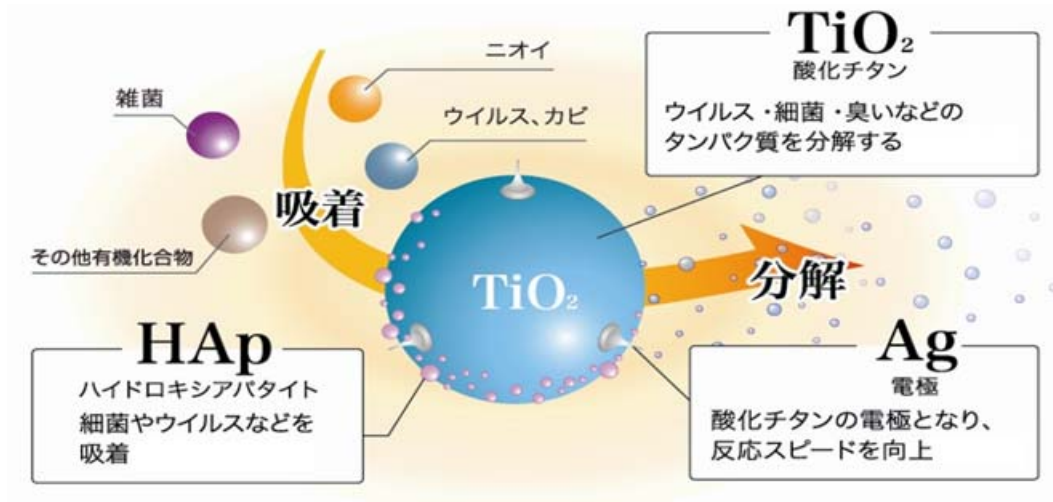


図1 HATSの機能と機序

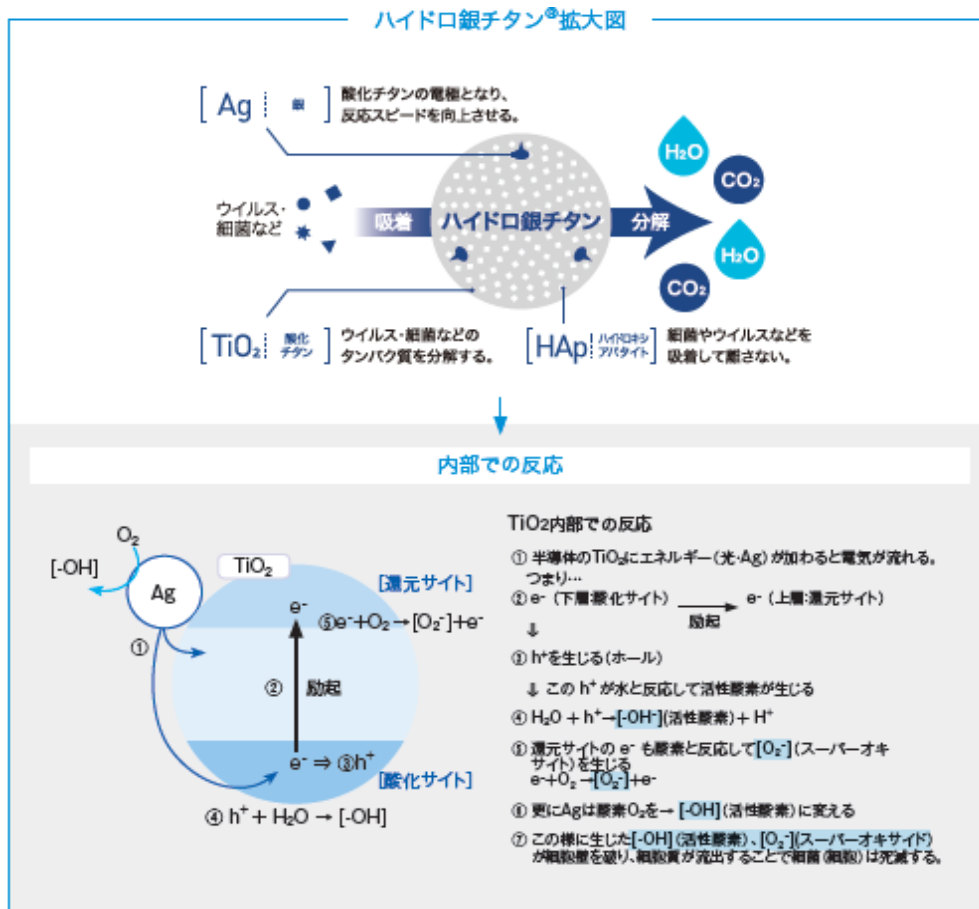


図2 HATSの化学反応モデル

る。その後、 O_2 と反応し、スーパーオキシド (O_2^-)を生産する。酸化チタンは、可視光線の光照射により、微生物、カビ、抗原蛋白を酸化させる作用を有している。抗原蛋白を酸化分解し、 H_2O , 酸化炭素や他の分子に変化させ、触媒作用として機能する。ハイドロキシアパタイトは、花粉、カビ、タンパク質、細菌そしてウイルスなどの微生物を保持ないし選択的に吸着する役割を担っている。ハイドロキシアパタイトが吸着することで、より効率良く酸化チタンによる分解を容易にさせる機能をもつ。

2-3 HATSの安全性

HATSで使用している触媒としての酸化チタンは、昭和58年の厚生省の食品添加物として認可されているものを使用した。しかしながら、HATSは、酸化チタンに加え、新規にハイドロキシアパタイト及び銀混合粉末であることから、安全性確認試験として1) 経口急性毒性試験、2) ヒトパッチテスト、3) 皮膚一次刺激性試験、4) 皮膚感作性試験、5) 細胞毒性試験を各専門研究機関に委託しその安全性を確認している^{7,8)}。

1) 経口急性毒性試験は、ラットを対象に株式会社三菱安全科学研究所で行った結果、1999年8月6日付けで安全であるとの報告を得ている。2) ヒトパッチテストは、社団法人日本毛髪科学協会で行った結果、2002年12月4日付けで刺激反応が少ない製品であるとの報告を得ている。3) 皮膚一次刺激性試験は、OECD科学物質毒性試験指針に沿って、財団法人日本食品分析センターで行った結果、1999年6月13日付けで刺激反応が認められないとの報告を得ている。4) 皮膚感作性試験は、株式会社三菱安全科学研究所毒性研究部でAdjuvant and Patch Testにより検討し、被験物質投与群ではいずれの動物の被験物質投与部位に皮膚反応は認められなかった。5) 細胞毒性試験は、V79細胞を対象に、株式会社三菱安全科学研究所毒性研究部で行った結果、細胞毒性を示しそのIC50は、53.5%であることが、2003年1月20日付けで報告されている。このように、動物に対する重大な副作用は見られないことを確認している。

2-4 HATSによる臨床的に見た改善効果の評価指標

アレルギー性鼻炎及び花粉症に対するHATSによる臨床的改善効果の評価する評価指標は、2013年に日本アレルギー学会が提示した鼻アレルギー診療ガイドラインに基づいて、くしゃみ、鼻水、鼻閉の3主徴と

した。3主徴の臨床症状は、起床時の自己申告として記録用紙に記入した。くしゃみ、鼻水、鼻閉の3主徴について、「無い」を0点、「軽い」を1点、「やや重い」を2点、「重い」を3点、「非常に重い」を4点とし、総合的に見た効果を評価する総症状スコア (TSS: Total Symptom Score) は3主徴の各得点を総計した。

2-5 臨床的治療効果を明確にする研究方法

研究方法は、HATSの真の臨床的な治療効果を評価するためにプラシボ効果を排除する方法として、通常マスクを2日間使用後、HATを付加しないコヨリ状不織布を5日間使用した時期の臨床状況を事前基盤調査と位置づけた。対照となるHATを塗布していない幅2cm x 15cm不織布をコヨリ状にして、朝9時から40分間、鼻腔内に5日間連続で挿入した。次に、HATを添加したコヨリ状不織布を、対照と同様に朝9時から40分間、鼻腔内に5日間連続で挿入して介入した。対照も介入時も鼻腔へのコヨリ挿入は、患者自身が自分で対応した。

HATSの効果は、5日間使用し毎日の鼻炎三症状を自己評価した。HATSを使用した効果を評価する方法は、通常マスクを使用した二日間と、HATSを付加しないコヨリ状不織布を5日間使用した状況では、ほとんど変化が見られなかったことから、通常マスクを使用した2日間の平均得点、HATSを付加しないコヨリ状不織布使用の5日間平均得点を求め、HATSを使用した各5日間との全ての比較を、対応のあるt検定を用いて、鼻炎三症状の自覚的臨床的治療効果を統計学的に比較検証した。統計学的な検定の有意水準は、5%とした。

HATSの5日間各日の効果を明確にするために、対照として位置づけた通常マスク使用2日間の平均値と、HATSを付加しないコヨリ状不織布使用5日間の平均値に対して、1日目から5日目までの全ての組み合わせについて、対応のあるt検定を行い、統計学的に検定した。

倫理的配慮としてヘルシンキ宣言を遵守した。また、本研究の参加者に対して、症状がひどく、HATSを中断する必要性を感じたときは、患者本人の判断でHATS使用を適宜中止できるものとした。このように中断については自由意志であり、それにより何らかの不利益を得ることはない旨を伝え、継続的な協力を求めた。HATS使用により効果が見られたものの、4日目から粘膜の違和感があり臨床的な自己評価が出来なかった症例は、12名の中で1名にみられた。



図3. HATSの5日間使用による自覚症状への臨床的効果に関する研究デザイン (通常のマスクの2日間使用およびHATS不使用の5日間との比較による評価)

3. 研究結果

基礎的な研究結果として、通常マスク使用2日間と、HATSを付加しないコヨリ状不織布使用5日間の臨床的効果とともに、HATSを付加したコヨリ状不織布HATS使用5日間の効果について、鼻炎3症状(くしゃみ、鼻水、鼻閉)とその総合効果を示す(図4)。よって、研究結果は、3-1. アレルギー性鼻炎及び花粉症に対する通常マスクとHATSを付加しないコヨリ状不織布との臨床効果比較、3-2. HATSを付加した不織布使用の臨床効果:通常マスク2日間平均との比較、3-3. アレルギー性鼻炎及び花粉症に対するHATSの臨床効果:HATSを付加しないコヨリ状不織布5日間平均との比較、そして3-4. HATS結合不織布の副作用に分けて述べる。

3-1. アレルギー性鼻炎及び花粉症に対する通常マスクとHATSを付加しないコヨリ状不織布との臨床効果比較

花粉症に対する、通常マスク使用2日間の効果と、HATSを付加しないコヨリ状不織布使用5日間の各効果について、調査対象者12名の鼻炎3症状(くしゃみ、鼻水、鼻閉)の平均得点を解析した。くしゃみがそれぞれ2.25点と2.33点、鼻水が3.08点と3.03点、鼻閉が3.08点と3.05点、総合スコアが8.46点と8.42点であった(図4)。

通常マスク使用2日間平均とHATSを付加しないコヨリ状不織布使用5日間平均との間には、くしゃみ、鼻水、鼻閉、そして総合得点、いずれでも統計学的な有意差は得られなかった。よって、花粉症に対する通常マスク効果とHATSを付加しないコヨリ状不織布の臨床効果との間には、統計学的にみた有意差は見られなかった(図4)。

3-2. HATSを付加した不織布使用の臨床効果:通常マスク2日間平均との比較

HATSの使用効果を見るために、通常マスク使用2日間の平均値とHATS使用初日のスコアを比較した。その結果、HATS使用開始初日の症状は、通常マスク使用2日間平均値に比べて12症例共に改善がみられ、くしゃみ得点は2.25点が1.42点に、鼻水得点は3.08点が2.17点に、鼻閉得点は3.08点が2.00点に、そして総合スコア得点は8.46点が5.50点へと改善効果が示された(図4)。

更に、通常マスク使用2日間の平均値とHATS使用効果を使用開始2日から5日目までの効果を比較すると、鼻炎3症状つまり、くしゃみ得点、鼻水得点、鼻閉得点、さらに総合スコア得点ともに、全ての組み合わせにおいて統計学的な有意($P<0.05$)な効果が得

られた(図4)。

3-3. アレルギー性鼻炎及び花粉症に対するHATSの臨床効果:HATSを付加しないコヨリ状不織布5日間平均との比較

HATSを付加した不織布HATS使用5日間各日の効果を見るために、HATSを使用しない5日間平均値と比較した。その結果、HATS使用開始初日には、HATS不使用5日間平均値に比べて12症例全ての症例で症状改善がみられた(図4)。また、HATSを付加した不織布HATS使用と使用しない群との比較を5日間各日でみると、HATS使用開始2日目以降では、鼻炎3症状ともに統計学的に見て有意な効果が得られた(図4)。

3-4. HAT結合不織布の副作用

HATS使用の副作用について、自覚的な症状と血液学的な変化度により、不織布だけの挿入時と共にHATS挿入時にわけて検証した。その結果、HATS不使用群とHATS使用群共に挿入時に、7人の症例において、挿入30分経過後に鼻水の一時的増量がみられた。3名においてくしゃみがやや増強した。それ以外の自覚的な副作用である、疼痛、流涙、鼻閉増強、出血、嗅覚障害、唇しびれ感、鼻腔内ひりひり感は、12症例共にいずれも見られなかった。一方、検査が出来た6名の免疫学的な検査値である血中IgE、及びLDH検査結果では、異常値は見られなかった。

4. 考察

4-1. 花粉症に対するHATS結合不織布の臨床効果

アレルギー性鼻炎と花粉症を治療する新しい方法の一つとして、HATSを用いた経時的にみた臨床効果を明確にすることを目的に、成人12名を対象としてHATS不使用時期とHATS使用時期に区分し、自己申告による事前と事後の臨床効果を5日間追跡調査した。その結果、HATSを使用しない群では、事前事後の変化と効果が見られなかったものの、HATS使用群では、開始前に比べて治療後24時間後、48時間後、72時間後、96時間後、そして5日後つまり120時間後には12症例中11例において、特別な自覚的副作用がなく症状改善効果がみられた。一例のみ効果が見られたものの、鼻腔内に違和感があり4日目には介入を中止している。

このように、HATSの使用では、マスク使用とHATSを付加しない状況に比べて、くしゃみ、鼻水、鼻閉得点と共に総症状スコアとも統計学的に見て有意

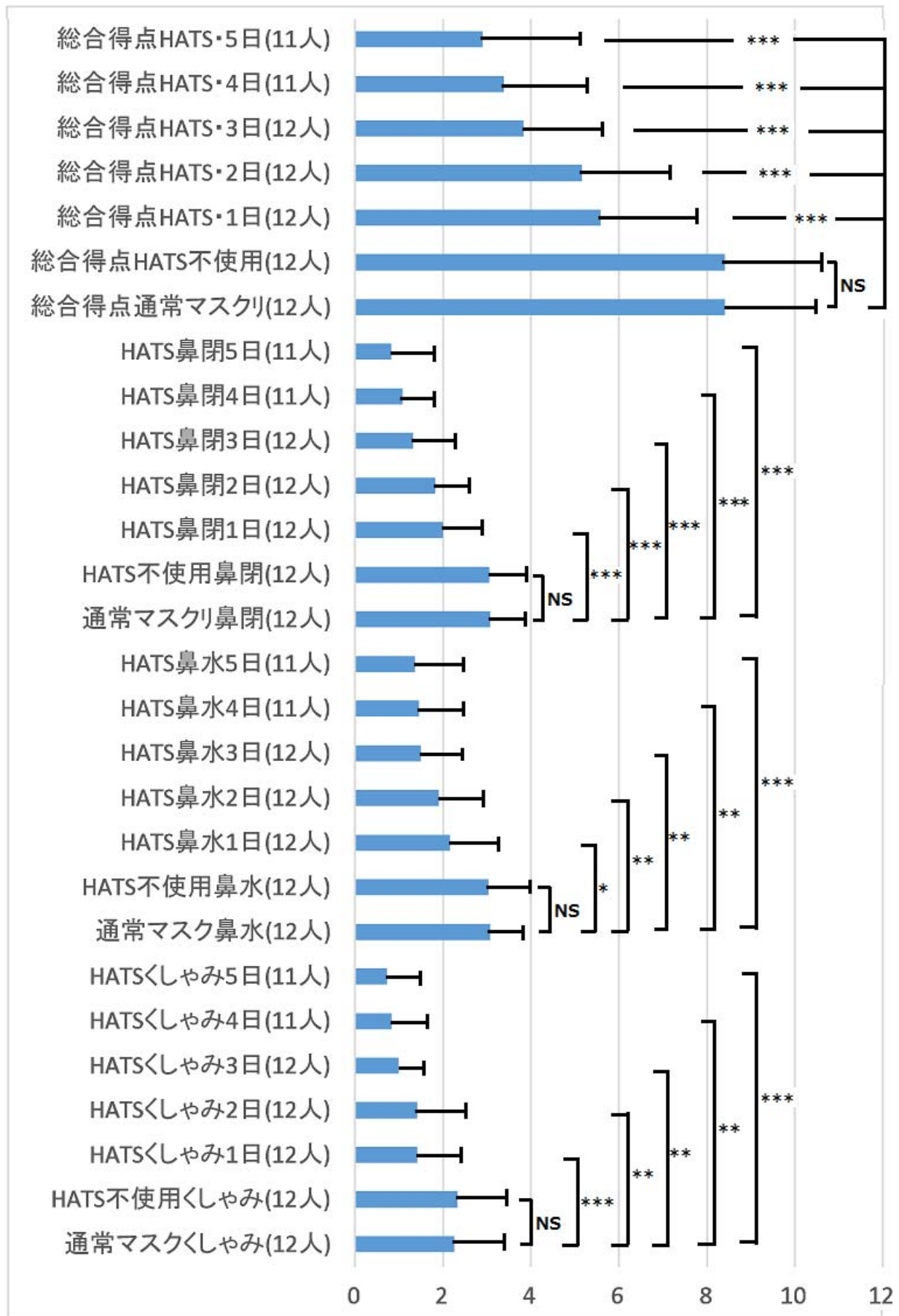


図4. 通常マスク装着の2日間、HATS 不使用の5日間、及びHATS 使用の5日間の鼻炎3症状（くしゃみ、鼻水、鼻閉）の点数比較（平均±標準偏差）*: P<0.05 **：P<0.01 ***：P<0.001

な症状の改善が見られた。

本治療の最大の長所は、20～30年にわたる難治性の鼻炎症状をわずか数日間の使用後に、簡便な方法で改善できたこと、つまり早期治療が可能であったことである。従来、治療が困難なことが多い鼻閉症状でも、使用初日から効果が見られた。また、薬物療法でみられる副作用の一つである中枢神経系作用つまり自覚的な眠気などが全く見られないことも優れた特性の一つである。更に、麻酔などの操作が必要となる従来のレーザー治療や外科的治療のように、適応が厳しい小児を対象に活用できる可能性が高いと考えられる。更に、高い医療技術を要しないことから発展途上国での活用も可能であろう。また、費用が安く、誰にでも、ホームケアとして自宅で治療、寛解できうる方法の一つである。また、過大な設備を必要とせず、通院といった患者さんへの負担もほとんど見られずに、臨床効果に優れた効果が得られることは、医療側はもちろん患者側においても利点の多い治療法の一つであろう。

本研究の成果を社会医学的な意義として考察すると、本人のQOL向上は勿論のこと、経済的に見ても治療学的に見ても意義ある調査研究成果であり、意義のある治療方法の一つが開発された可能性があるものと考察された。しかしながら、HATS使用4日目から、鼻腔違和感のために経過観察を中断した人が一名見られたことから、自覚的ないし臨床的な副作用を注視しながら、対照群を含む研究デザインにより、臨床効果とともに中長期で見た副作用を含めた検証が求められる。

これらの背景として、藤井ら¹⁰⁾は、スギ・ヒノキ科花粉飛散数が10年間で増加傾向にあり、西端ら¹¹⁾は、スギ花粉症が昭和60年から約30年間で2倍に増加していることを報告し、同時に楠ら¹²⁾は、小児期におけるスギ花粉症の増加が指摘されている。このように、花粉症は、全世代にわたる、有病割合が高い健康課題の一つであるものの、有効な対処方法は未だに明確になっていないことに配慮すべきである。

4.2. アレルギー性鼻炎及び花粉症に対するHATSの臨床効果メカニズム

HATの物理学的な特性としては、銀を電極として結合させたアナターゼ型酸化チタン内の電子が励起され、移動した電子により、酸化チタンに正孔が生じ、この正孔は周囲の水と反応し、スーパーラジカルや活性酸素を発生する。このスーパーラジカルや活性酸素は、細胞などの細胞壁を構成する脂質を分解し、水に変化させることは、光触媒というアナターゼ型酸化チタンの機能として報告されている。

アレルギー鼻炎及び花粉症に対するHATSによる

臨床効果のメカニズムは、HATSの物理学的な特性を踏まえ次のように推定される。HATS内で発生したスーパーラジカルや活性酸素が抗原性の花粉（ダニやハウスダスト、細菌などの）蛋白を、酸化還元力により変性ないし分解することで、鼻粘膜でのアレルギー反応を阻害し、鼻炎症状の発現を阻害している可能性が示唆された。事実、HATSは、ハンドタオルなどの繊維への組み込まれると黄色ブドウ球菌や病原性大腸菌などの細菌膜を破壊することが既に報告されている⁹⁾。

アレルギー鼻炎及び花粉症はI型アレルギー性疾患の典型で、そのメカニズムは肥満細胞MC細胞膜のIgE抗体と抗原との反応により、MCの特異顆粒から放出されるケミカルメジエーターの作用にて様々な症状が発症する。HATSによって、既に鼻炎症状が出ているものにも治療の効果が認められたことは、不織布に付着したHATS粉末と鼻腔粘膜が接することで、鼻甲介の粘膜表面の花粉抗原成分蛋白を変性ないし分解させ、アレルギー抗原性を失わせ、アレルギー免疫細胞との接触を減らすのではないかと推定している。今後は、これらのメカニズムを詳細に検証することが期待される。

4.3. アレルギー鼻炎及び花粉症に対するHATS効果の研究課題と将来展望

本研究では、アレルギー鼻炎及び花粉症に対するHATS療法効果が成人において、我が国の臨床医から、世界で初めて示されたものであり、その妥当性や普遍性については再現検証されることが期待される。また、長期的な安全性や詳細なメカニズムがより明確となり、家庭医療として活用できれば、将来の医療費軽減化にも大きく貢献することが期待できよう。

更に、アレルギー結膜炎症状である掻痒症状が消失した事例も示されていることから、活用疾病枠を広げた予防効果を立証することも期待される。このように、従来の医薬品と比較し、新しい観点からのアレルギー性鼻炎治療方法となりうる可能性が示唆された。

HATS効果に関する今後の研究課題としては、臨床効果メカニズムを分子細胞レベルで明確にすると共に、継続的に追跡し、長期的に見た副作用を検証しながら長期効果も明確にすることである。更に、病理学レベルでの細胞動態として、TH2、好酸球浸潤、鼻粘膜上皮多列化の有無、ムチン産生、血清IgE、IL-4、IL-33などのサイトカイン動態を明確にする必要性もある。

また、HATS療法の将来展望として、家庭での簡便なホームケア治療方法の一つとして活用できるように

は、世代別に治療対象数を増やして長期効果を検証し、副作用の検証と共に、無作為化対照付き介入研究の追試研究成果が期待される。

文献

- 1) 赤澤晃他：アレルギー疾患の全国全年齢有症率および治療ガイドライン普及効果等疫学調査に基づく発症要因・医療体制評価に関する研究. 厚生労働科学研究報告書. 2010.
- 2) 厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ・アレルギー対策委員会：リウマチ・アレルギー対策委員会報告書.P16.2011.
- 3) Lamb CE, et al : Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. Curr Med Res Opin 2006; 22 (6) :1203-10.
- 4) 荻野 敏. 花粉症患者における労働生産性の損失. 日本職業・環境アレルギー学会雑誌 2015;22 (2) :25-31.
- 5) 岡本 美孝, Crawford Bruce, 奥泉薫. 鼻閉を伴うアレルギー性鼻炎に係わる経済的損失. 医薬ジャーナル 2014;50 (3) :983-991.
- 6) Akira Fujishima, Kenichi Honda: Electrochemical Photolysis of Water at a Semiconductor Electrode. Nature 1972; 238:37-38.
- 7) <http://www.drciyaku.jp/>
- 8) <http://drc-web.co.jp/invitro/>
- 9) Kasuga E, Kawakami Y, Matsumoto T, et.al, Bactericidal activities of woven cotton and nonwoven polypropylene fabrics coated with hydroxyapatite-binding silver/titanium dioxide ceramic nanocomposite "Earth-plus". Int J Nanomedicine 2011;6:1937-43.
- 10) 藤井 まゆみ, 岡崎 健二, 牧山 清 [他]. 静岡県伊東市におけるスギ・ヒノキ科花粉飛散状況. アレルギー 2012;61 (1) :51-62.
- 11) 楠 隆, 宮野前 健, 井上 康広, 他. CAP-RAST 法で比較したアレルギー外来受診小児におけるスギ花粉抗原感作状況の変遷：約 15 年前との比較. アレルギー 2004;53 (10) :1066-1070.
- 12) 西端 慎一, 井上 栄, 雑賀 寿和, 佐橋 紀男 他. 東京都におけるスギ花粉症有病率：東京都花粉症対策検討委員会の平成 8 年度実態調査から. アレルギー 1999;48 (6) :597-604.