

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

花粉症のQOLからみた各種治療法評価と新しい治療法開発の基礎的研究

平成14年度～平成16年度 総合研究報告書

主任研究者 大久保 公裕

平成 1 7 （ 2 0 0 5 ） 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

(総括)

花粉症のQOLからみた各種治療法評価と新しい治療法開発の基礎的研究

大久保公裕 1

(各研究報告)

1. 花粉症のQOLによる薬物療法の評価と舌下免疫療法の研究

大久保公裕 ほか 8

2. 舌下免疫療法と花粉症の鼻粘膜過敏性亢進の研究

後藤 稜 ほか 12

3. 口中錠を用いた舌下嚥下免疫療法に関する研究

吉田博一 ほか 16

4. 花粉症の薬物併用療法のQOLに与える影響の研究

増山敬祐 ほか 19

5. 花粉症の自然史とスギ特異的T細胞の検出に関する研究

岡本美孝 ほか 22

6. アレルゲン構成糖鎖やメディエーターを利用した新規治療法の開発

岡野光博 26

7. 鼻線維芽細胞によるケモカイン産生シグナルの検討

：新しい治療法の開発をめざして

藤枝重治 ほか 30

8. スギ花粉症に対する予防医学に関する研究

寺田修久 34

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 39

III. 研究成果の刊行物・主な別冊 46

I . 総合研究報告

花粉症のQOLからみた各種治療法の評価と新しい治療法開発の基礎的研究
（総括）

主任研究者 大久保公裕 日本医科大学耳鼻咽喉科助教授

研究要旨：花粉症を含むアレルギー性鼻炎が慢性疾患の範疇から、生活に支障を及ぼす病気として「生活習慣病」の1つとして取り上げられるようになった。疾患により生活の質つまりQOL(Quality of Life)が障害を受ける疾患だからである。今回、2002年に日本人に合わせて標準化された日本アレルギー性鼻炎標準調査票を用いて、現在の花粉症の治療に対する評価を経年的に行なうことにより現在の花粉症治療の再評価が行なえと考えた。平成14年度の報告は2002年には日本医科大学での調査を中心に、平成15、16年度、2003年2004年は分担研究者も含めた施設で多くのデータを集め、花粉症におけるQOLならびに治療（主として薬物療法、減感作療法）によるQOLの向上を明らかにした。3月中旬から下旬にQOLが最も悪くなること、その領域では「日常生活」「身体」「精神生活」が侵されやすいこと、1/10程度と花粉飛散の少ない場合には20%QOLが軽い方へシフトする傾向を明らかにした。また最も頻用される抗ヒスタミン薬の治療はプラセボ対照の試験で有意にQOLを改善した。初期治療、ロイコトリエン受容体拮抗薬、第2世代抗ヒスタミン薬と局所ステロイド薬の併用療法などそれぞれのQOLの改善を示した。減感作療法やレーザー治療もQOLには良好な影響を与えることを示せたこともこの研究の重要点である。

もうひとつの研究の柱は新しい治療法に関する基礎的な研究であり、その研究は免疫療法が中心となった。花粉症に対する治療を望める新しい免疫治療法として舌下・口腔内免疫（減感作）療法に対する臨床研究を行なった。舌下免疫療法は液剤によるもの、錠剤、グミ剤によるものどれも花粉症の症状を改善させた。症状スコア、薬剤スコアが舌下免疫療法でプラセボ群や薬物療法群より少なかった。また新しい薬物療法の基礎的研究では好酸球浸潤に対してシグナル伝達とその調節に関する遺伝子多型からみた制御の検討を行った。鼻培養線維芽細胞を用いた検討ではeotaxinはERKの系をRANTESはJNKの系によって産生亢進が生じることが分ったまた遺伝子多型ではEotaxin G (123 G/A)で、THR23 allele(123 G/A)を持つ症例ではより血漿中eotaxin濃度は有意に低値だった。IL-5 (-703C/T) genotypでCCホモの症例では末梢血好酸球数は有意に高値を示していた。好酸球関連遺伝子多型群のうちEotaxin G (123 G/A)でALA23-THR23型は有意に発症年齢が遅いことなどが分り、今後の予防医学に応用される。また免疫調節の主役であるT細胞に対しては新しいH4受容体を介するその応答の検討やスギ特異的T細胞の検出方法など基礎的研究を行った。Cry j 1特異的T細胞の免疫応答実験では糖鎖による免疫抑制があること、ヒスタミンH4受容体アゴニストで増殖抑制やIL-4産生抑制がかかることなどを基礎実験として発見した。

花粉症対策の側面として罹患人口の増加があげられる。一方で、少ない症例ではあるが自然緩解があることが確認された。スギ花粉RAST値は40、50歳代では花粉飛散の影響を受けて変動したが、9年間に加齢と共に減少傾向を認めることはなかった。スギ花粉RASTスコアが2以上で、スギ花粉症を発症している割合（有症率）は、加齢と共に増加した。自然寛解はスギ花粉RAST値が高値の患者も含め約10-20%の中高年に認められた。

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
（総合）研究報告書

分担研究者

岡野光博
岡山大学大学院医歯学統合研究科耳鼻咽喉科
・頭頸部外科助教授
岡本美孝
千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科
・頭頸部腫瘍学教授
後藤 穰
日本医科大学耳鼻咽喉科講師
寺田修久
千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科
・頭頸部腫瘍学講師
藤枝重治
福井大学医学部耳鼻咽喉科教授
増山敬祐
山梨大学大学院医学工学総合研究部
耳鼻咽喉科教授
盛川 宏
獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科講師
吉田博一
獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科講師

研究協力者

遠藤周一郎
山梨大学大学院医学部耳鼻咽喉科
・頭頸部外科助手
大川 徹
千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科
・頭頸部腫瘍学助手
小林 慎
名古屋大学医療管理情報学助手
白坂邦隆
獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科助手
堀口茂俊
千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科
・頭頸部腫瘍学助手
松岡伴和
山梨大学大学院医学工学総合研究部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科助手

松崎全成

山梨大学大学院医学工学総合研究部
耳鼻咽喉科・頭頸部外科講師
山内一信
名古屋大学医療管理情報学教授
山田武千代
福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講師

A. 研究目的

花粉症を含むアレルギー性鼻炎が慢性疾患の範疇から、生活に支障を及ぼす病気として「生活習慣病」の1つとして取り上げられるようになった。疾患により生活の質つまりQOL(Quality of Life)が障害を受ける疾患だからである。WHOではQOLを「一個人が生活する文化や価値観の中で目標や期待、基準、関心に関連した自分自身の人生の状況に関する認識」と定義している。このためQOLは人種や文化、生活環境などにより大きく差が出る指標ともなっている。現在、質問票によるQOL調査方法には全般的な健康をチェックする疾患非特異的なもの（SF-36など）と疾患に特異的なQOLを調査するものがある。アレルギー性鼻炎に対して特異的なものでは現在Juniperの質問票があり、欧米では評価が確立している。今回、2002年に日本人に合わせて標準化された日本アレルギー性鼻炎標準調査票を用いて、現在の花粉症の治療に対する評価を経年的行なうことにより現在の花粉症治療の再評価が行なえると考えた。平成14年度の報告は2001年、2002年の日本医科大学での調査を中心に、平成15年度、2003年2004年は分担研究者も含めた施設で多くのデータを集め、花粉症におけるQOLならびに治療（薬物療法、減感作療法、手術療法）によるQOLの向上を明らかにした。

もうひとつの研究の柱は新しい治療法に関する基礎的な研究であり、その研究は免疫療法が中心となる。アレルギー疾患に対し、その原因抗原を使って治療する方法は1911年にNoonらによって始められた確立したアレルギー治療法では最も古いものである。また薬物療法とは異なり、定型的な方法が決められていない。花粉症を治療の状態に持ち込める治療法は現在、この減感作療法のみである。しかしその効果に関しては欧米では確立している一方、日本では疑問視される部分もある。これは欧米ではプラセボ対照のランダム化比較試験が花粉症でも通年性アレルギー性鼻炎でも報告されているが、日本では行なわれていないためでもある。治療を望む減感作療法であるが、その効果は論文上ではプラセボと比較し、平均でその症状を半分から2/3にする程度のものと考えられ、より効果を高める方法論も検討されていない。また日本ではアレルギー疾患が専門家ででの治療よりプライマリーフィジシャンでの治療のほうが多い現状もあり、アナフィラキシーを中心とする副作用の問題は深刻である。これらの問題を解決するために花粉症に対する治療を望める新しい免疫治療法として舌下・口腔内免疫（減感作）療法に対する臨床研究を行なう。

また花粉症対策の側面として罹患人口の増加があげられる。一方で、少ない症例ではあるが自然緩解があることが確認されている。スギ花粉症が増加した背景には環境汚染が大きく影響を及ぼしている。50年ほどの期間で遺伝子に変化が生じる可能性が低いことを考慮すると、遺伝子要因よりも環境因子が最近のアレルギー疾患の増加にとって重要である。しかし、IgEの産生が遺伝子により制御されていることは種々の報告から明らかであり、IgE値を規定している

遺伝子や遺伝子多型を研究することは新しい治療法の開発や予防医学の確立に貢献すると思われるため、今回研究の3つ目の目標とした。

B. 方法と結果

日本における花粉症のQOL低下を明らかにし、各種治療によりどの程度そのQOLが向上するか知ることを研究のひとつの主題とした。使用した日本アレルギー性鼻炎QOL標準調査票（JRQLQ）は日常生活、社会生活、社会生活、睡眠、身体、精神生活の6つの因子から構成されている。この調査票を用いた花粉症のQOL研究は医療機関での調査と平行し、街頭アンケートでも行なった。2002年では2月、3月初旬～中旬、3月中旬～下旬、4月以降と分けると、QOL合計スコアはそれぞれ 13.00 ± 3.95 、 20.38 ± 1.53 、 25.91 ± 2.11 、 18.75 ± 4.73 で花粉飛散の多い3月中旬～下旬にQOLスコアは上昇した。街頭アンケート調査では2003年で花粉飛散が平年並みの約4000個／シーズン（東京）、2004年はかなりの少数飛散で約500個／シーズン（東京）、2005年はまだ結果は出ていないが10,000個以上／シーズン（東京）と花粉飛散にバリエーションがあり、そのQOLも変化した。花粉飛散が1/10でもQOLは10倍良くなるわけではなく、街頭アンケートによる2003年と2004年を比較し20%程度良好に推移することが判った。また悪化しやすい領域は日常生活、身体、精神生活の領域であった。

2003年に抗ヒスタミン薬のQOL研究として使用頻度の高い第2世代抗ヒスタミン薬の塩酸フェキソフェナジン（FE）を用いてプラセボ対照2重盲検比較試験を行った。試験期間プラセボ群はQOL領域の戸外活動以外はすべて悪化していたが、FE群では無治療期間と比較し日常生活、社会生活、身体、精

神生活の4つの領域ですべて有意に改善していた。現在、有効な花粉症治療法と考えられる初期療法がQOLにも寄与しているかどうか2003年に検討を行った。初期投与群、飛散後投与群に分けて評価した。初期療法群では、すべての領域において飛散後投与群に比べて平均QOLスコア、鼻症状が低く抑えられていた。特に鼻閉は初期療法群において、飛散開始後の時期でも増悪を認めなかった。ロイコトリエン受容体拮抗薬のQOLに対する影響の検討は2004年に行なわれた。プラシラカスト水和物(PL)投与前後で水っぱな、くしゃみ、鼻づまり、鼻のかゆみおよび涙目を有意に改善した。PLは、QOLの領域別で日常生活、社会生活、睡眠、および身体を有意に改善した。抗原特異的免疫療法(Ag-IT)では薬物療法群と比較して睡眠の領域の改善が有意に高いことが示された。これはAg-ITの鼻閉の抑制効果のためと考えられた。FEとプロピオン酸フルチカゾン点鼻液(FP)を1日2回2週間併用投与しQOLの変化を検証した。その結果、鼻症状、眼症状および日常生活の支障度は有意な改善を示した。投与後JRQLQのQOLスコアは、投与前に比していずれの領域でも有意に改善した。

もうひとつの研究班の柱は新しい治療法に関する基礎的な研究であり、現在と未来の免疫療法と薬物療法の研究が中心となる。花粉症に対する治療を望める新しい免疫治療法として舌下抗原特異的免疫療法の研究を経年的に行なっている。また新しい薬物療法の基礎的研究では好酸球浸潤に対してシグナル伝達とその調節に関する遺伝子多型からみた制御の検討を行った。また免疫調節の主役であるT細胞に対しては新しいH4受容体を介するその応答の検討やスギ特異的T細胞の検出方法など基礎的研究を行った。

舌下減感作療法(SL-IT)の効果の検討として2002年3月の花粉症状について、SLIT治療群と薬物療法群との比較を行った。SLIT治療群は症状スコア(SS)平均1.72、薬物治療群はSS平均2.42であり、花粉飛散の最盛期にSLIT群は薬物療法より有意にSSを低下させた。2003年はSLIT群の2-4月ではくしゃみが1.07、鼻汁1.30、鼻閉0.56、眼症状が0.39のスコアだった。薬物療法の2-4月では同じスコアが1.07、1.76、1.01、0.80だった。QOLスコアはSLIT群で3.82、薬物療法群で10.0だった。2004年は季節中のQOLの変化についてSLIT群、薬物療法群、注射法によるAg-IT群、レーザー治療群について評価した。鼻眼症状の2月、3月、4月の平均スコアはSLIT治療群が2.0、5.3、3.2、薬物療法群が6.7、8.3、5.4、注射法による免疫療法群が3.6、4.9、3.7、レーザー治療群が5.0、4.8、2.8だった。QOL質問項目の2月、3月、4月の平均スコアは薬物療法群が最も悪く12.8、13.8、11.3で、SIT治療群が6.3、3.5、3.2、注射法による免疫療法群が4.4、3.7、1.8、レーザー治療群が2.0、4.5、0.0といずれの減感作療法も薬物療法と比較し良好であった。

2002年に野外曝露試験で錠剤の舌下嚥下免疫療法(OIT)の効果の検討を行った。くしゃみ、鼻かみ回数はOIT治療群では、試験中を通じて抑制されていた。鼻閉は、OIT治療群では、非投与群に比べスコアは試験中を通じて低い傾向にあった。2003年はくしゃみ、鼻汁スコアはOIT群でプラセボ群と比較して有意に抑制されていた。OIT群では日常生活の支障度は有意に抑制されていた。またIgE/IgG4は各群ともOIT前後で有意な変化を認めず、群間でも有意差を認めなかった。2004年はゼラチン錠によるOITの評価を行った。症状発現時期、中等症以上の日数は、プラセボ群に比べ実薬群で有意に少なかった。またSMSは、プラセボ群に比べ実薬群

で低値であり、副作用も認められなかった。以上の2つの舌下口腔免疫療法は効果のあることを示すデータである。

2002年には新しいAg-ITの形としてペプチド療法の基礎実験を行なった。スギ花粉の主要抗原であるCry j1、Cry j2の7個のT細胞エピトープを連結させたハイブリッドペプチドを作成し、花粉症患者10名の血清中のハイブリッドペプチドに対するIgE抗体が陰性であることを確認した。また末梢血単核球のペプチドに対する細胞増殖能、サイトカイン産性能がCry j1、Cry j2に対してと同等であることを確認した。

新しい治療法の基礎的研究はまずアレルギー鼻粘膜への好酸球浸潤を検討するため培養鼻線維芽細胞の研究を行なった。好酸球浸潤への低分子量GTP結合蛋白Rasの関与を検討するためにRasの変異常時活性型発現ベクターのRas12V35S、Ras12V37G、Ras12V40Cを使用し遺伝子導入した。Ras変異常時活性型発現ベクターを導入すると、特にRas12V40CでIL-1 β やTNF- α 刺激などの刺激なしに2000から8000 pg/mlの大量のRANTESが産生された。線維芽細胞の増殖はRas12V37Gで最も増殖能が高かった。以上のことはRANTES産生と線維芽細胞増殖経路が異なり、好酸球遊走に影響を及ぼす。一方、eotaxin産生は、Ras変異常時活性型発現ベクターを導入しても認められなかった。鼻由来線維芽細胞をTLR3のリガンドであるpoly(I:C)にて刺激すると炎症性サイトカイン(IL-1 β 、TNF- α)の産生は認めなかったが、IL-8、RANTESの著明な産生亢進を認めた。poly(I:C)刺激では、JNKとPI3キナーゼがRANTES産生に、p38MAPKがIL-8産生に重要な役割を果たし、JNKとPI3キナーゼも関与していることがわかった。鼻由来線維芽細胞へのIL-4単独刺激によるeotaxin産生増加は、ERK阻害薬にて有意に抑制された。一

方、IL-4とpoly(I:C)の同時刺激ではERK阻害薬とJNK阻害薬により有意にeotaxin産生が抑制された。以上のことから、鼻由来線維芽細胞におけるIL-4刺激によるeotaxin産生はERKの経路を使用することが判明した。また刺激をした線維芽細胞はeotaxin量とSOCS5が逆相関を示し、好酸球制御の可能性が示唆された。

プロスタグランジンD2の受容体CRTH2の鼻粘膜アレルギー性炎症での働きを知るため検討を行った。末梢血単核球CRTH2陽性細胞率は臨床の重症度と相関した。リガンドのPGD2遊走活性は比較的弱くeotaxin3とPAFの中間程度であった。アトピー症例の鼻粘膜ホモジネートでは非アトピーと比べPGD2濃度、CRTH2 transfectantカルシウム反応いずれも高値を示した。鼻粘膜好酸球炎症において、PGD2-CRTH2はeotaxin-CCR3に準じる関与が示唆された。また違う実験系であるが、Cry j1特異的T細胞応答に対して、PGD2の添加はIL-4産生を亢進し、抗CRTH2抗体やCRTH2アンタゴニストの添加で抑制された。PGE2の特異的T細胞に対する作用はEP2およびEP4が選択的に関与していた。またPGD2受容体発現では、Cry j1特異的T細胞はPPD特異的T細胞と比較してCRTH2発現が有意に亢進していた。PGは特異的T細胞応答に対して、それぞれのメディエーターが特徴をもった制御機構を有することを利用し、花粉症の治療を行うことが期待できる。

Th1とTh2の細胞のアンバランスがアレルギーの本態であるとの説明が近年多くされるようになって来た。この点から我々の研究班でも新しい治療法の基礎的研究としてT細胞を多く取り上げた。

まず卵白アルブミン(OVA)を抗原とし、実験的鼻アレルギーモデルマウスを作製し、検討した。OVA感作マウスへのIFN- γ の投

与は誘発症状には、対照群と比較して影響は明らかではなく、好酸球数は、IFN- γ 投与群で有意な増加がみられた。Th1サイトカインの役割は好酸球浸潤への作用ではないかと推測された。

スギ花粉症患者の特異的T細胞応答の際に遊離型糖鎖M3FX添加は増殖応答およびIL-4産生を有意に抑制した。Cry j1特異的T細胞応答に対して、ヒスタミンの添加は有意な影響を与えなかった。しかしHR4に選択的アゴニストでは濃度依存性にCrj 1特異的なT細胞の増殖応答およびIL-4産生を抑制した。さらにH4RアゴニストはPPD特異的T細胞増殖応答およびIFN- γ 産生を抑制した。スギ花粉やダニ抗原に特異的なTh1、Th2細胞の検出する方法としてIL-4、GM-CSF、TNF- α により誘導した末梢血由来のDCを用いるELISPOT法による方法を確立した。樹状細胞を誘導し、GM-CSF、IL-4存在下で培養後、標準化スギ抗原（Cry j 1, 2）と浮遊細胞を入れ、培養した。IL-4、IFN- γ ELISPOT ASSAY KITを用いてスポットを染色し、それぞれTh2, Th1サイトカイン産生細胞数をカウントした。スギ花粉症患者の抗原特異的Th1/Th2サイトカイン産生細胞の比はTh1/Th2=0.0125, 0.046, 0.046, 0.000といずれもTh2優位であった。一方、非特異的Th1/Th2サイトカイン産生細胞では、それぞれ5.13, 6.52, 4.06, 8.53といずれもTh1優位であり、抗原特異的なTh1/Th2細胞の検出に成功した。この方法を用いて年間を通してのスギ花粉症患者のT細胞の検討を通じて行った。スギ花粉症患者の血中total Th2細胞（スギ花粉非特異的）は季節的な変動は認められなかった。一方、スギ花粉Crj1ペプチド特異的Th2細胞はスギ花粉飛散が始まる直前の1月に最低となり、スギ花粉飛散終了後に増加し、血中のスギ花粉特異的IgE値と相関を示し今後の治療効果指標となる可能性が考

えられた。

2002年、千葉安房郡丸山町の住民検診から花粉症の自然史の研究を行なった。スギ花粉症の自然寛解は、この年40才台以降の中・高年者では約20%にみられた。2003年6月に同じ町でアレルギー性鼻炎の住民検診から横断的調査では加齢と共にスギ花粉に対する感作率、有症率、スギ花粉特異的RAST値は低下していた。しかし縦断的調査では、スギ花粉RAST値は、40歳代、50歳代では加齢と共に減少傾向を認めることはなかった。逆に、スギ花粉RASTスコアが2以上の陽性と判断される者で、スギ花粉症を発症している割合（有症率）は、加齢と共に増加した。自然寛解は約10%の中高年に認められたが、スギ花粉RAST値が高値のものにも認めた。

花粉症の予防医学の研究ではIL-4R α の遺伝子的な検討として遺伝子多型（IL-4R α Ile50Val）および（IL-4R α Arg551Gln）を解析したが花粉症患者は健常人と比較して差が認められなかった。しかし、50番目がIleホモ型を示す患者はIgE値がより高値で、20歳までで74%が発症していた。またEotaxin G (123 G/A)、E C P promoter 393C/T、IL-5 (703C/T)の genotypeはいずれも健常人とスギ花粉症患者で差はみられなかった。Eotaxin G (123 G/A)で、THR23 allele(123 G/A)を持つ症例では持たない症例と比較して血漿中eotaxin濃度は有意に低値を示していた。また、血清中総IgE値、スギ花粉特異的IgE値も有意に低値を示していたが、好酸球数には差が見られなかった。IL-5 (703C/T) genotypeでは、CCホモの症例では他の症例と比較して末梢血好酸球数は有意に高値を示していた。好酸球関連遺伝子多型群のうちEotaxin G (123 G/A)でALA23-THR23型は有意に発症年齢が遅く、予防医学として重要な知見になると考えられた。

C. 考察と結論

花粉症の種々の治療法によりスギ花粉飛散季節中の患者のQOLは向上した。今回、第2世代抗ヒスタミン薬のプラセボ対照2重盲検比較試験(RCT)でQOL向上エビデンスを作成することが出来た。またRCTではないが、第2世代抗ヒスタミン薬の初期治療、ロイコトリエン受容体拮抗薬、第2世代抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬の併用療法など種々の薬物療法についてもQOLを指標としたエビデンスを集積した。それぞれの治療法でQOLは向上した。また減感作療法やレーザー手術などによるQOLのデータの蓄積も多くなり、これのデータベースが今後の花粉症治療のQOL基本データとなるようさらに整備してゆきたい。

新しい免疫療法では舌下減感作療法、口腔内減感作療法ともすることができないが、舌下減感作療法では薬物療法より高い効果を示したことは意味深い結果と考えられる。投与抗原エキスの性状や増量法、治療開始時期など方法論の統一などを考え、臨床的な検討を続けて行く。好酸球浸潤の抑制やT細胞をターゲットとした治療法の基礎的な研究も深まり、実際の治療として現実化する可能性を示した。またCRTH2をターゲットとしての基礎・治療研究では好酸球・T細胞ともターゲットとして成立することが明らかとなった。今後これらの治療が臨床的に使用可能かどうか、in vivoにおける今後の研究を課題としたい。

発症と自然治癒の検討では高年齢での発症がキーポイントになり、さらに自然寛解はこれら中高年の1-2割であることが強調され、今後広く実際の臨床の場で確認しなければならない。

D. 健康危険情報

なし

花粉症のQOLからみた各種治療法の評価と新しい治療法開発の基礎的研究

主任研究者	大久保公裕	日本医科大学耳鼻咽喉科助教授
分担研究者	岡野光博	岡山大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科助教授
	岡本美孝	千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教授
	後藤 穰	日本医科大学耳鼻咽喉科講師
	寺田修久	千葉大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学講師
	藤枝重治	福井大学医学部耳鼻咽喉科教授
	増山敬祐	山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科教授
	吉田博一	獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科講師

研究要旨：スギ花粉症は日本特有の季節性アレルギー性鼻炎で、国民の15%以上が罹患していると推定されている。くしゃみ、鼻漏、鼻閉、流涙などの症状によって患者のQOL (Quality of life) は著しく低下し、さらに就業、勉学といった日常生活に支障をきたすことから社会問題にもなっている。従来の医療では、診察によって、医師が患者の理学的所見から重症度や治療効果を判定してきた。しかし、このような一方向的な評価方法では、特に花粉症のような致死性ではない疾患においては患者のための医療とは言えない時代になってきた。そこで、患者の生活全体を含めた状況をよりの確に反映するためにQOLを考慮した医療の確立が期待されている。今回我々が使用した日本アレルギー性鼻炎標準調査票2002 (JRQLQ) は鼻・眼の症状をⅠ、日常生活、戸外活動、社会生活、睡眠、身体機能、精神生活の6つの領域をⅡとして作成している。このパートⅡは全部で17個のQOL質問項目よりなっている。またⅢとして総括的状态のフェイススケールをつけてある。今回スギ花粉症のもっとも一般的な治療薬である抗ヒスタミン薬をはじめとする各種治療法が花粉症のQOLに与える影響を検討した。

本研究では一般的な花粉症のQOLを街頭アンケートにより調査し、日常生活、身体、精神生活のQOL領域の大きな低下が認められたが花粉飛散の少なかった2004年ではその障害の程度が20%少なかった。さらに薬物療法の第2世代抗ヒスタミン薬が花粉症のQOLに与える影響を検討し、そのプラセボ対象試験で実証した。またその初期治療でもQOLに対する効果が高いことを多施設の検討により検証した。近年開発された抗ロイコトリエン薬はQOL領域別で日常生活、社会生活、睡眠、および身体を有意に改善した。新しい治療法としての2004年の舌下免疫療法 (SLIT) の2重盲検比較試験(RCT)は3施設で行われた。少量飛散のため症状では実薬はプラセボと有意な差は認められなかったが、QOLが良い傾向にあった。

A. 研究目的

花粉症を含むアレルギー性鼻炎が慢性疾患の範疇から、生活に支障を及ぼす病気として「生活習慣病」の1つとして取り上げられるようになった。疾患により生活の質つまりQOL(Quality of Life)が障害を受ける疾患だからである。WHOではQOLを「一個人が生活する文化や価値観の中で目標や期待、

基準、関心に関連した自分自身の人生の状況に関する認識」と定義している。このためQOLは人種や文化、生活環境などにより大きく差が出る指標ともなっている。現在、質問票によるQOL調査方法には全般的な健康をチェックする疾患非特異的なもの (SF-36など) と疾患に特異的なQOLを調査するものがある。アレルギー性鼻炎に対して特

異的なものでは現在Juniperの質問票があり、欧米では評価が確立している。今回、2002年に日本人に合わせて標準化された日本アレルギー性鼻炎標準調査票を用いて、現在花粉症の治療に対する評価を経年に行なうことにより現在の花粉症治療の再評価が行なえと考えた。平成14年度の報告は2001年、2002年の日本医科大学での調査を中心に、平成15年度、2003年、2004年は分担研究者も含めた施設で多くのデータを集め、花粉症におけるQOLならびに主として薬物療法によるQOLの向上を明らかにした。

もうひとつの研究の柱は新しい治療法に関する基礎的な研究であり、その研究は免疫療法が中心となる。アレルギー疾患に対し、その原因抗原を使って治療する方法は1911年にNoonらによって始められた確立したアレルギー治療法では最も古いものである。また薬物療法とは異なり、定型的方法が決まられていない。花粉症を治癒の状態に持ち込める治療法は現在、この減感作療法のみである。しかしその効果に関しては欧米では確立している一方、日本では疑問視される部分もある。これは欧米ではプラセボ対照のランダム化比較試験が花粉症でも通年性アレルギー性鼻炎でも報告されているが、日本では行なわれていないためでもある。治癒を望む減感作療法であるが、その効果は論文上ではプラセボと比較し、平均でその症状を半分から2/3にする程度のものと考えられ、より効果を高める方法論も検討されていない。また日本ではアレルギー疾患が専門家での治療よりプライマリーフィジシャンでの治療のほうが多い現状もあり、アナフィラキシーを中心とする副作用の問題は深刻である。これらの問題を解決するために花粉症に対する治癒を望める新しい免疫治療法として舌下・口腔内免疫（減感作）療法に対する臨床研究を行なう。

B. 方法と結果

日本における花粉症のQOL低下を明らかにし、各種治療によりどの程度そのQOLが向上するか知ることを研究のひとつの主題とした。使用した日本アレルギー性鼻炎QOL標準調査票（JRQLQ）は日常生活、社会生活、社会生活、睡眠、身体、精神生活の6つの因子から構成されている。この調査票を用いた花粉症のQOL研究は医療機関での調査と平行し、街頭アンケートでも行なった。2002年では2月、3月初旬～中旬、3月中旬～下旬、4月以降と分けると、QOL合計スコアはそれぞれ 13.00 ± 3.95 、 20.38 ± 1.53 、 25.91 ± 2.11 、 18.75 ± 4.73 で花粉飛散の多い3月中旬～下旬にQOLスコアは上昇した。街頭アンケート調査では2003年で花粉飛散が平年並みの約4000個／シーズン（東京）、2004年はかなりの少数飛散で約500個／シーズン（東京）、2005年はまだ結果は出ていないが10,000個以上／シーズン（東京）と花粉飛散にバリエーションがあり、そのQOLも変化した。花粉飛散が1/10でもQOLは10倍良くなるわけではなく、街頭アンケートによる2003年と2004年を比較し20%程度良好に推移することが判った。また悪化しやすい領域は日常生活、身体、精神生活の領域であった。

2003年に抗ヒスタミン薬のQOL研究として使用頻度の高い第2世代抗ヒスタミン薬の塩酸フェキソフェナジン（FE）を用いてプラセボ対照2重盲検比較試験を行った。試験期間プラセボ群はQOL領域の戸外活動以外はすべて悪化していたが、FE群では無治療期間と比較し日常生活、社会生活、身体、精神生活の4つの領域ですべて有意に改善していた（図1）。現在、有効な花粉症治療法と考えられる初期療法がQOLにも寄与しているかどうか2003年に検討を行った。初期投与群、飛散後投与群に分けて評価した。初期

療法群では、すべての領域において飛散後投与群に比べて平均QOLスコア、鼻症状が低く抑えられていた。特に鼻閉は初期療法群において、飛散開始後の時期でも増悪を認めなかった(図2)。ロイコトリエン受容体拮抗薬のQOLに対する影響の検討は2004年に行なわれた。プラナルカスト水和物(PL)投与前後で水っぱな、くしゃみ、鼻づまり、鼻のかゆみおよび涙目を有意に改善した。PLは、QOLの領域別で日常生活、社会生活、睡眠、および身体を有意に改善した(図3)。FEとプロピオン酸フルチカゾン点鼻液(FP)を1日2回2週間併用投与しQOLの変化を検証した。その結果、鼻症状、眼症状および日常生活の支障度は有意な改善を示した。投与後JRQLQのQOLスコアは、投与前に比していずれの領域でも有意に改善した(図4)。

もうひとつの研究班の柱は新しい治療法に関する基礎的な研究であり、現在と未来の免疫療法と薬物療法の研究が中心となる。花粉症に対する治療を望める新しい免疫治療法として舌下抗原特異的免疫療法の研究を経年に行なっている。また新しい薬物療法の基礎的研究では好酸球浸潤に対してシグナル伝達とその調節に関する遺伝子多型からみた制御の検討を行った。また免疫調節の主役であるT細胞に対しては新しいH4受容体を介するその応答の検討やスギ特異的T細胞の検出方法など基礎的研究を行った。

舌下減感作療法(SL-IT)の効果の検討として2002年3月の花粉症状について、SLIT治療群と薬物療法群との比較を行った。SLIT治療群は症状スコア(SS)平均1.72、薬物治療群はSS平均2.42であり、花粉飛散の最盛期にSLIT群は薬物療法より有意にSSを低下させた。2003年はSLIT群の2-4月ではくしゃみが1.07、鼻汁1.30、鼻閉0.56、眼症状が0.39のスコアだった。薬物療法の2-4月では同じ

スコアが1.07、1.76、1.01、0.80だった。QOLスコアはSLIT群で3.82、薬物療法群で10.0だった。2004年は季節中のQOLの変化についてSLIT群、薬物療法群、注射法によるAg-IT群、レーザー治療群について評価した。鼻眼症状の2月、3月、4月の平均スコアはSLIT治療群が2.0、5.3、3.2、薬物療法群が6.7、8.3、5.4、注射法による免疫療法群が3.6、4.9、3.7、レーザー治療群が5.0、4.8、2.8だった。QOL質問項目の2月、3月、4月の平均スコアは薬物療法群が最も悪く12.8、13.8、11.3で、SIT治療群が6.3、3.5、3.2、注射法による免疫療法群が4.4、3.7、1.8、レーザー治療群が2.0、4.5、0.0といずれの減感作療法も薬物療法と比較し良好であった。

C. 考察と結論

花粉症の種々の治療法によりスギ花粉飛散季節中の患者のQOLは向上した。今回、第2世代抗ヒスタミン薬のプラセボ対照2重盲検比較試験(RCT)でQOL向上エビデンスを作成することが出来た。またRCTではないが、第2世代抗ヒスタミン薬の初期治療、ロイコトリエン受容体拮抗薬、第2世代抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬の併用療法など種々の薬物療法についてもQOLを指標としたエビデンスを集積した。それぞれの治療法でQOLは向上した。また減感作療法やレーザー手術などによるQOLのデータの蓄積も多くなり、これのデータベースが今後の花粉症治療のQOL基本データとなるようさらに整備してゆきたい。

新しい免疫療法では舌下減感作療法が薬物療法より高い効果を示したことは意味深い結果と考えられる。投与抗原エキスの性状や増量法、治療開始時期など方法論の統一などを考え、臨床的な検討を続けて行く。

图 1

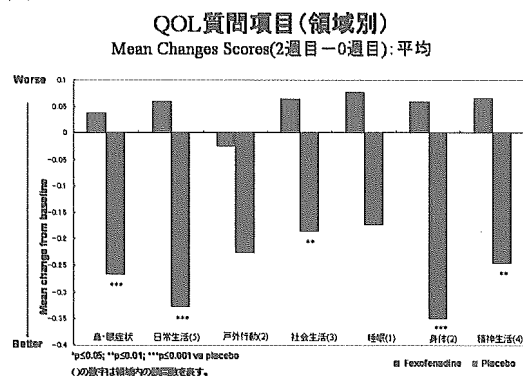


图 4

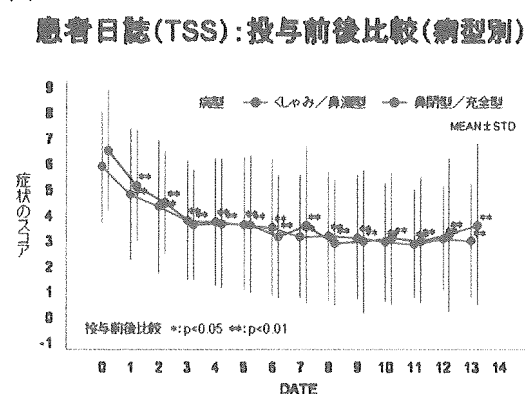


图 2

II QOL質問項目の程度（飛散開始後4週）

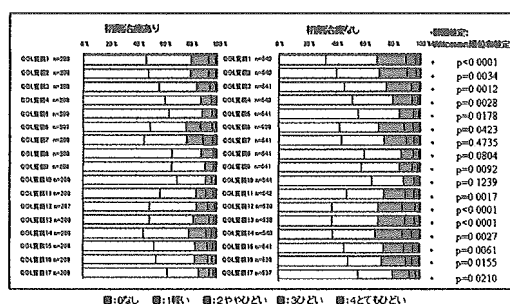
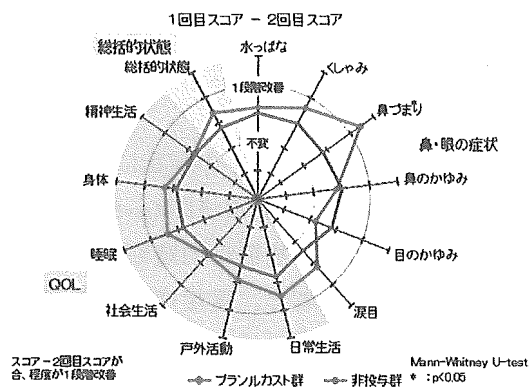


图 3

QOL評価を用いたプラシラカストの鼻アレルギーの改善



舌下免疫療法と花粉症の鼻粘膜過敏性亢進の研究

分担研究者 後藤 穰 日本医科大学付属千葉北総病院耳鼻咽喉科講師
大久保公裕 日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科助教授

研究要旨：①免疫療法は長期寛解や治癒を期待できる唯一の治療法であるが、免疫療法によって起こりうる副作用（特にアナフィラキシーショック）のために一般的な治療にはなっていない。副作用を起こしにくく、実用化できる可能性が最も高い治療戦略である舌下免疫療法の可能性を評価した。

②花粉症患者の上気道過敏性亢進のメカニズムとして、神経原性炎症が病態形成の一因となっていないかと考えた。抗原の鼻粘膜誘発によって鼻粘膜でこれらの炎症性ペプチドが変化するかどうか検討した。

A. 研究目的

①スギ花粉症の有症率は、国民の約13%に及ぶと言われている。I型アレルギー疾患であるため、治療の基本はアレルゲンの除去・回避だが、現実的にはスギ花粉から完全に逃れることはできない。現在最も一般的な治療である薬物療は、対症療法に過ぎない。花粉症を治癒に導くと考えられている方法は、唯一免疫療法だけである(IT, Immunotherapy)。しかし現行のITが一般的な治療にならない理由は、ショックを起こす危険性があることであり、このようなITの副作用を減少させるために、欧米では代替免疫療法が試みられている。特に舌下免疫療法(SLIT, Sublingual Immunotherapy)は、二重盲検比較試験で有効性が証明されている。SLITで大量の抗原を口腔粘膜から吸収させると、治療効果があり、副作用の危険性も極めて少ない。さらに、注射を必要としないので頻回の通院が不要である。将来SLITが日本でも実用化されれば、多くの花粉症患者が副作用もなく根治的治療を行うことが可能になる。

②鼻粘膜上皮には知覚神経終末が存在し、神経刺激が気道炎症に関与している可能性が考えられている。従来から、サブスタン

スP (SP) などの神経ペプチドによって惹起される神経原性炎症によって、喘息では気道過敏性を亢進すると考えられている。しかし、分解酵素が直ちに失活させるので、鼻アレルギーにおいては未だその機能が明確にされていない。

B. 方法

①舌下免疫療法 (SLIT) についてインフォームドコンセントを得たスギ花粉症ボランティア5症例を対象とした。臨床的な検討については、日本医科大学倫理委員会の審議を得て行った。治療に使用した抗原エキ스는、Hollister-Stier社製の日本スギ花粉抗原(1:20)を用いた。治療開始濃度は1:50,000とし、3段階10倍希釈の増量法で行った。維持量として1:500、20滴を1週間2日投与した。これは従来の注射法で投与する維持量の約20倍に相当する。花粉飛散季節では最終的に1週間に1回の投与とした。

2003年の花粉飛散季節中の症状について、SLIT治療群 (n=5) と薬物療法群 (n=5) との比較を行った。薬物治療群は同時期に外来を受診した花粉症患者で、重症度には差がなかった。鼻症状の評価は、奥田の分類による鼻アレルギーの重症度の定義により症状

点数Symptom Score (SS) を算出し、花粉飛散季節中の推移を検討した。2003年のスギ花粉飛散数は東京都健康局による千代田区のデータに基づいた。QOLの評価は、日本アレルギー性鼻炎QOL標準調査票（2002年度版）を使用した。

②対象は、スギ花粉症患者5人、男性4人、女性1人。年齢は24～38歳、平均32.2年齢だった。

スギ花粉症患者に対し、スギ花粉非飛散期に抗原誘発を行い、抗原誘発前と誘発10分後に鼻粘膜を擦過した。擦過して得られた鼻粘膜上皮層についてreal time PCR法によってmRNAの測定を行った（ABI PRISM 7900HT Sequence Detection System. TaqMan Gene Expression Assays）。測定項目は、SP, Neurokinin (NK)-1受容体, Neurokinin (NK)-2受容体, バニロイド受容体 (TRPV-1), Neutral endopeptidase (NEP), エンドセリン, エンドセリン変換酵素である。

C. 結果

①2003年の東京都のスギ花粉飛散数は3622 (個/cm²)で、平年並の飛散花粉数だった。スギ花粉飛散が多い3月後半から4月の症状を見ると、SLIT群では症状の軽症化がすでに認められるが、薬物療法群では中等症以上の症状が遷延化していることが示された（図1）。

治療によるQOLの変化を比較すると、薬物療法群では、飛散数が増加するとQOLも悪化した。つまりSLIT群のQOLは、スギ花粉飛散中でも悪化しにくい傾向だった。経過中、局所および全身性の副作用は発生しなかった。

②オフシーズンに鼻誘発反応陽性であるスギ花粉症患者では、抗原誘発10分後に、鼻

粘膜上皮層でNK1 receptor, SP, NEP の発現が相対的に増加するが、NK 2 receptor, TRPV-1, ET-1, ECEには変化がなかった。（図2）

D. 考察

①ITは唯一の根治的治療法であるが、アナフィラキシーショックを起こす危険性があるので、一般医家には普及していない。重大な副作用を減らすために、ショックを起こさない治療エキスの開発や治療法の改良が必要である。海外では舌下ルート、点鼻ルートなどの投与法の開発や、ペプチド療法の改良も進んでいるが、本邦ではこの分野の研究開発は進行していない。

今回の結果から、SLITは季節中の症状の遷延化を防ぐことによって、花粉飛散後期の症状を軽症化している傾向があった。そのため、花粉症患者はスギ花粉が多く飛散する時期でもQOLを悪化させることが少なく、シーズンを過ごすことが可能になると考えられる。

②花粉の非飛散期でも抗原によって鼻症状が誘発されやすい群、すなわち過敏性の高い症例では、抗原による直接的なアレルギー反応だけでなく、知覚神経由来の神経ネットワークが鼻症状を増悪させる因子である可能性が考えられる。

E. 結論

①スギ花粉症の症状を抑制し、薬物の使用量を減少させられるSITは医療経済上でも有用な方法である。SLITの長期的な効果を評価し、多くの症例を検討することによって、作用メカニズムの解明や治療スケジュールの確立をしなければならない。対症療法である薬物療法に頼るのではなくSLITを含めたITによって患者を治療に導くことが、これからのアレルギー治療の進むべき方向である。

②スギ花粉症を含め、鼻アレルギーは典型的なⅠ型アレルギー疾患である。すなわち、抗原に暴露されると鼻粘膜では抗原特異的なアレルギー反応がはじまり、鼻症状が発現する。花粉症患者の中には1月初旬の花粉飛散が少ないときでも、すでに症状が重症化する症例（高感受性患者）があるが、これらの症例がどのようなメカニズムによって過敏性が亢進するのか不明な点が多い。また、スギ花粉症のシーズン中には雨の日でも、花粉が飛んでいないにもかかわらず、ごく少量の抗原や抗原以外の刺激によっても強い症状が誘発される。このことはブラミング効果として古くから知られているが、その機序も明らかにされていない。今回の検討から、鼻アレルギー患者では抗原特異的なアレルギー反応だけでなく、鼻粘膜表層に存在する神経終末が神経ペプチドを分泌し、アレルギー反応を増強させる役割（非特異的過敏性亢進）を果たしている可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. Allergology International. 2005;54:167-171

2. 学会発表

第52回アレルギー学会総会シンポジウム10
「スギ花粉症の減感作療法」

第53回アレルギー学会総会シンポジウム5
「アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法」

10th Congress of IRS/ 22nd ISIAN/ 26th Congress

of KRS. Symposium 9 “ Sublingual immunotherapy and nasal immunotherapy”

第23回 耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
「スギ花粉症患者に対する抗原誘発反応における神経ペプチドの関与」

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 舌下免疫療法と薬物療法の重症度スコアの推移

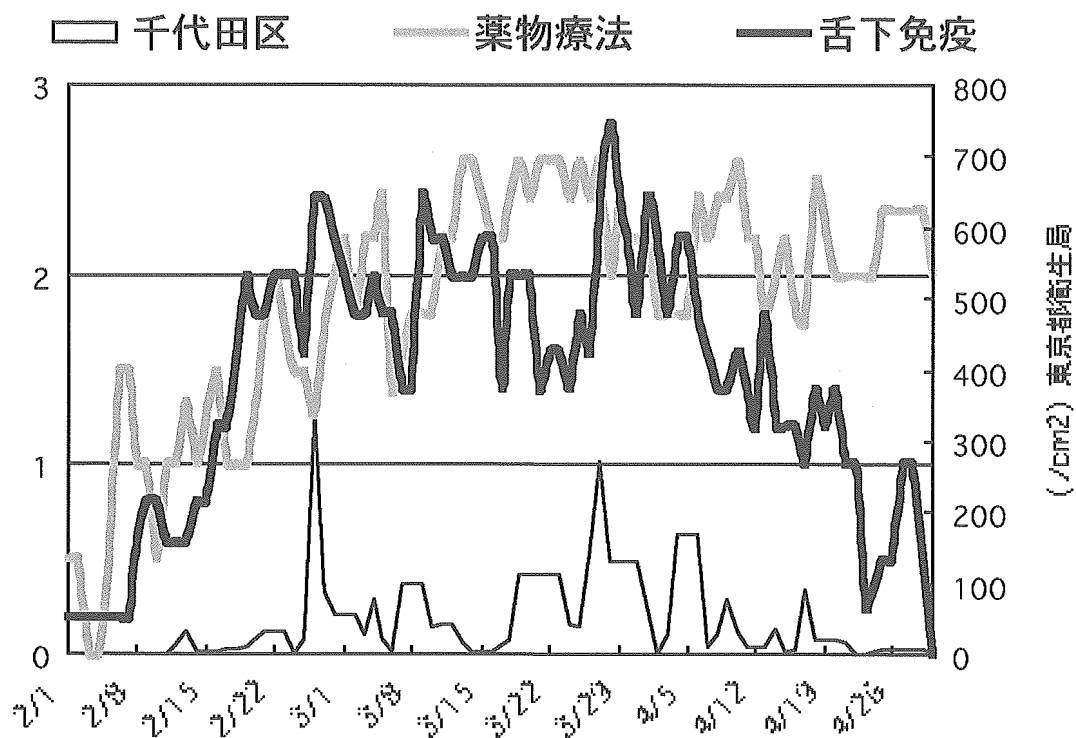
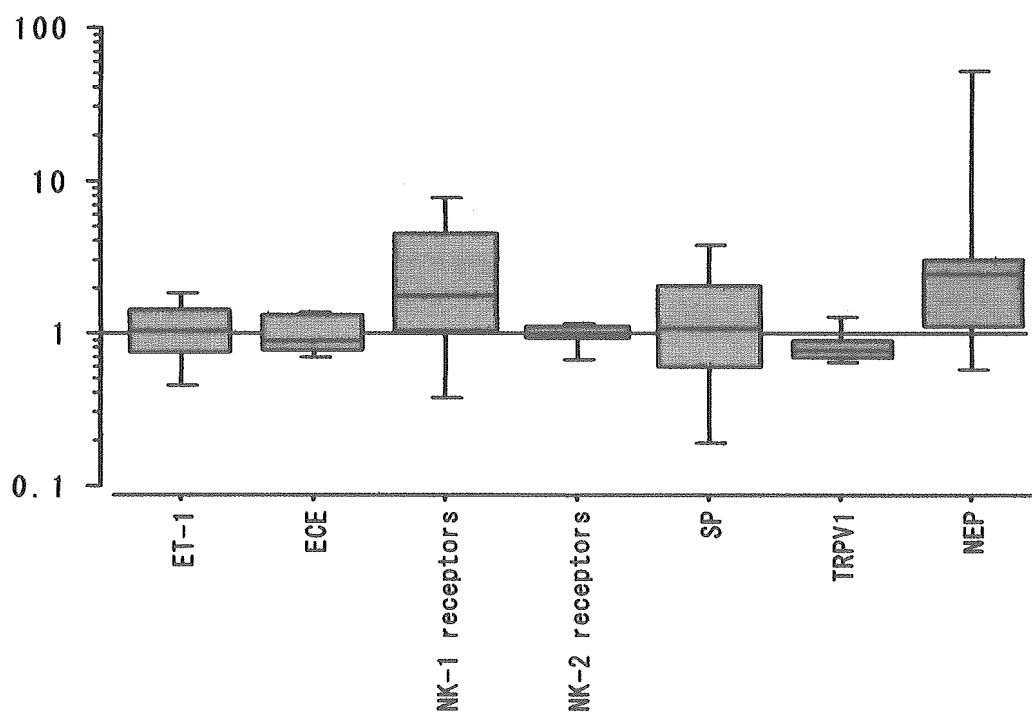


図2 鼻粘膜抗原誘発陽性群の相対的mRNA発現の変化



口中錠を用いた舌下嚥下免疫療法に関する研究

分担研究者	吉田博一	獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科講師
	盛川 宏	獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科講師
研究協力者	白坂邦隆	獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科助手

研究要旨：抗原特異的免疫療法（減感作療法）は、アレルギー疾患に対する唯一根治させうる治療法であるが、現行の皮下注射法では痛みを伴い、投与期間も長く、さらにはアナフィラキシーショックなどの全身的な副作用も皆無ではない。近年、経口法、気管内、経鼻法、舌下嚥下法など投与経路の検討や、ペプチド免疫療法などが検討され、欧米を中心に報告されている。今回我々は、欧米でダニアレルギー患者や花粉症患者に対して行われ、その効果と安全性について良好な結果が多く報告されている舌下嚥下免疫療法を、スギ花粉症患者を対象に行い、その効果と安全性について検討した。平成14年はスギ花粉口内錠内服群（Cryj 1を37ng含有）と非内服群の比較を野外暴露試験で比較を行い、くしゃみ、鼻汁スコアが内服群で低いという結果を得た。平成15年は、平成14年と同様の口中錠（1倍錠）と、その10錠、及びプラセボ錠を用いて、スギ花粉飛散期の症状経過を観察したが、予想に反して1倍錠で日常生活の支障度と symptom-medication scoreが有意に抑制された。平成16年は、日本で唯一標準化されたスギ抗原エキスをを用いてゼラチン錠を作成し、double-blind, placebo-control studyを行い、症状発現時期と中等症以上の日数を有意に抑制する結果を得た。平成15年の検討で抗原量が多くなると有害事象が多くなる傾向は認められたものの、全体としては、投与局所を中心としたものが多かった。以上より、舌下嚥下免疫療法は比較的安全で有効な治療法といえることができるが、今後、抗原投与時の増量法や総投与量、治療期間、安全性をさらに検討する必要があると考えられる。

A. 研究目的

鼻アレルギーに対する舌下嚥下免疫療法については海外では幾つかの報告があり、その有効性が示唆されている。我々は平成14年、15年のスギ花粉飛散期にスギ花粉症患者に対しスギ花粉口中錠を用いて、また平成16年はスギ標準化エキスをを用いてゼラチン錠を作成して、舌下嚥下免疫療法を行い、その有効性と安全性について検討した。

B. 研究方法

・平成14年は、スギ花粉主要抗原である Cry j1を37ng含有する口中錠を内服する群5名と非内服群4名を対象として、野外暴露試験の際に症状経過を比較した。

・平成15年は、平成14年と同様の口中錠（1倍錠）と抗原量がその10倍のもの（10倍錠）、さらにスギ花粉抗原を含有しないプラセボ錠の3種類の口中錠を用意し、1倍錠群10名、10倍錠群12名、プラセボ錠群10名の3群に分けた。アレルギー日記をもとに飛散期の症状、日常生活の支障度、使用した薬剤、有害事象などを比較した。さらに治療開始前、花粉飛散のピーク、治療終了後の計3回の採血で被験者血清中のスギ特異的IgE抗体値をCAP-RAST法で、スギ特異的IgG4抗体値をELISA法で測定し、各被験者についてIgE / IgG4をもとめ治療前後および3群間で比較した。

・平成16年は、スギ標準化エキスをを用いて3濃度のゼラチン錠及びプラセボ錠を作成し

て、飛散期にdouble-blind, placebo-control studyを行った。アレルギー日記をもとに飛散期の症状、日常生活の支障度、使用した薬剤、有害事象などを比較した。

C. 研究結果

・平成14年の検討では、くしゃみ、鼻かみ回数は抑制されたが、鼻閉については有意差が認められなかった。

・平成15年の検討では、1倍錠群とプラセボ錠群とを比較で、くしゃみスコア、鼻汁スコアで有意に抑制されたが、鼻閉スコアについては両群間に有意差を認めなかった。また、日常生活の支障度とsymptom-medication score (SMS) でも、1倍錠群で有意に低値であった。しかし、10倍錠群とプラセボ錠群との比較においては各パラメーターに両群間で有意差を認めなかった。患者血清中のIgE /IgG4は、治療前後および3群間の比較で有意差を認めなかった。有害事象は11件報告され、プラセボ錠群で2件（咽頭異常感2件）、1倍錠群で2件（咽頭異常感1件、鼻症状増悪1件）、10倍錠群で7件（咽頭異常感2件、頭痛2件、消化器症状2件、喘息発作1件）であった。

・平成16年の検討では、プラセボ群と実薬群の比較で、各症状スコアが抑制され、しかもピークを約2週間遅らせ、症状発現時期と中等症以上の有症日数において有意差を認めた。有害事象は両群ではほぼ同程度認められ、大部分は投与局所の症状のみで、特に治療を要するものは認められなかった。また、全身的な症状は認められなかった。

D. 考察

海外の報告では、標準化エキスをを用いた舌下吐き出し法による免疫療法では安全で有効とする報告が多い。我々の検討では、標準化エキスをを用いたゼラチン錠による舌下嚥

下免疫療法でも、安全で有効である結果が得られた。しかし、我々が投与している抗原量はWHOのposition paperで推奨されている抗原量に比べて少ない。また、投与開始時期や投与期間、増量法、維持量、さらには効果持続期間など、今後更なる検討が必要である。有害事象に関しても、平成16年の検討では局所的なもののみであったが、基剤との関係も含めて更なる検討が必要である。このような課題を考慮しながら今後も舌下嚥下免疫療法の効果と安全性について検討を重ねていきたいと考えている。

E. 結論

スギ花粉症に対して舌下嚥下免疫療法が有効であることが示唆された。しかしながら抗原の投与量、増量法、治療期間については今後の検討が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

スギ花粉症口中錠を用いた舌下嚥下免疫療法では抗原投与量の多い群で有害事象がより多く発生する傾向を認めた。（平成15年）

G. 研究発表

1. 論文発表

盛川 宏、馬場廣太郎、白坂邦隆、浅賀英人、平山 裕、今野 渉、吉田博一：スギ花粉症に対する舌下・嚥下免疫療法の有用性－パイロット試験と野外曝露比較試験による検討－.JOHNS 18(1) pp104-107、2002.

吉田博一、白坂邦隆：スギ花粉症に対する舌下免疫療法の現況. アレルギー科 19(1) pp69-76、2005.

2. 学会発表

吉田博一：シンポジウム「アレルギー性鼻炎とアレルギー性結膜炎治療の現状と将来」