

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

リアルタイムモニター飛散数と現状の
治療によるQOLの関連性の評価研究と
花粉症根治療法の開発

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 大久保 公裕

平成18年(2006)年3月

目 次

I. 総合研究報告

リアルタイムモニター飛散数と現状の治療によるQOLの関連性の評価研究と花粉症根治療法の開発 大久保公裕	1
2003年から2005年のQOLの変化 リアルタイムモニターと患者QOLの関連性 スギ花粉症に対する舌下免疫療法（多施設二重盲検比較試験）の研究 大久保公裕	5
スギ花粉症の舌下免疫療法 大久保公裕	9
スギ花粉症に対するアレルゲン特異的免疫療法の現状と問題点 後藤 穰, 他	11
スギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法 大久保公裕, 他	20
Comparative study of two Japanese rhinoconjunctivitis quality-of-life questionnaires M. OKUDA, et al	25
各種自動花粉測定器の性能についての検討 岡本美孝	34
Influence of viral infection on the development of nasal hypersensitivity Y. Okamoto, et al	38
花粉症の民間療法の効果とは？ 岡本美孝	44
鼻アレルギー 岡本美孝	46
小児の鼻アレルギーガイドラインの改訂ポイントと今後の展望－ 岡本美孝, 他	52
スギ花粉症患者に対する初期療法の有用性に関する研究 抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬による比較試験 増山敬祐	56
アレルギー性鼻副鼻腔炎 増山敬祐	58
花粉症に対する鼻局所ステロイド薬の進歩とエビデンス 増山敬祐	64
免疫療法の治療効果と臨床評価方法の研究 湯田厚司	71
三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉の2005年飛散結果と2006年飛散予想 湯田厚司, 他	73
スギ花粉における秋の気象条件と花粉飛散の影響 佐々木康二, 他	79
スギ花粉症に対する免疫療法の奏功機序における制御性T細胞および共抑制分子の関与 岡野光博	84

Glycoform Analysis of Japanese Cedar Pollen Allergen, Cry j 1 Megumi MAEDA, et al	86
CRT2-specific binding characteristics of [³ H] ramatroban and its effects on PGD ₂ , 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ ₂ - and indomethacin-induced agonist responses Hiromi Sugimoto, et al	92
Nasal exposure to Staphylococcal enterotoxin enhances the development of allergic rhinitis in mice M. Okano, et al	100
アレルギー性鼻炎に対するアルゴンプラズマ凝固療法の有効性への検討 久保伸夫	109
アレルギー性鼻炎に対するアルゴンプラズマ凝固療法 石部 司, 他	113
スギ・ヒノキ花粉症に対する塩酸オロパタジンと塩酸フェキソフェナジンの単盲検 比較臨床試験－大量飛散年における同一地域内居住患者での検討－ 久保伸夫, 他	121
好酸球性副鼻腔炎 久保伸夫	134
スギ花粉症に対する舌下免疫療法 後藤 穰, 他	138
Sublingual Immunotherapy for Japanese Cedar Pollinosis Minoru Gotoh, et al	140
Inhibitory effects of facemasks and eyeglasses on invasion of pollen particles in the nose and eye : a clinical study Minoru Gotoh, et al	145
スギ花粉症に対するグミ剤を使用した舌下免疫療法 盛川 宏	150
鼻閉に有効な薬剤 盛川 宏	152
慢性副鼻腔炎とアレルギー 盛川 宏, 他	158
自然免疫系を介したスギ花粉症治療の基礎的研究 藤枝重治	161
Roles of protein tyrosine kinase Syk in nasal polyps T. Yamada, et al	164
Double-stranded RNA induces production of RANTES and IL-8 by human nasal fibroblasts Noboru Takahashi, et al	169
The efficacy of short-term administration of 3 antihistamines vs placebo under natural exposure to Japanese cedar pollen Sawako Hyo, et al	177
II. 平成17年度研究成果 (原著, 総説)	185
III. 調査概要	189

厚生労働省科学研究費補助金(免疫・アレルギー研究事業)

研究報告書

リアルタイムモニター飛散数と現状の治療による QOL の関連性の評価研究と花粉症根治療法の開発

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

本研究の目的は花粉症によって損なわれる QOL (Quality of Life) が現在、厚生労働省をはじめとする省庁で報告される飛散花粉量の目安であるリアルタイムモニターの花粉尘量とどの様に相関するか検討することである。東京では 2003 年は平年より大目の花粉量、2004 年は少量花粉飛散年、2005 年は大量花粉飛散年であり、大きな QOL 変化が予想された。しかし、2004 年は明らかに 2003 年、2005 年より QOL 障害は軽度であったが、2003 年と 2005 年では差がなかった。リアルタイムモニターでの花粉飛散数は累積花粉数があるときのリアルタイムの数より QOL に相関するが、相関係数は高いものではなかった。リアルタイムモニターは KP1000 を除き、他の機種のパフォーマンスは比較的類似しているが、空中浮遊粒子との識別能には問題が残されている。KP1000 は感度が低く、現状では価格や維持費も考慮した機種を選定が必要である。

治療としては第 2 世代抗ヒスタミン薬あるいは鼻噴霧用ステロイド薬にて初期療法を施行し、鼻噴霧用ステロイド薬による初期療法が本格飛散初期の症状を有意に軽減する効果が確認された。また抗原特異的免疫療法は初期治療よりもスギ花粉飛散期の症状緩和があり、中等度以上のスギ花粉飛散年で医療経済上も安価な治療となることが判明した。花粉症への手術療法であるアルゴンプラズマ凝固術の効果は花粉飛散量により大きく左右された。花粉飛散量がかなり少ない年では、前年に APC を施行された 3 分の 1 の症例で APC の越年効果が認められた。免疫療法患者の PBMC では Cry j 1 刺激による CD4 陽性 CD25 強陽性細胞比率が有意に増加した。さらに B7-H1 陽性細胞比率が増加する傾向を示し、BTLA は対照と比し有意に発現が亢進した。スギ花粉症に対する免疫療法の奏功機序に制御性 T 細胞および共抑制分子 BTLA が IL-10 非依存性に関与する可能性が示唆された。

2004 年に開始した舌下免疫療法 (SLIT) の 2 重盲検比較試験 (RCT) は多施設で行われた。評価した 2005 年は大量飛散年であったが TNS には実薬はプラセボと有意な差が認められ、QOL も良い傾向にあった。またグミ剤を使用した口腔免疫療法で 2 シーズン治療を継続した群においては、プラセボ群あるいは 1 シーズンのみ治療した群と比較して、鼻症状スコアおよび Symptom-medication Score は有意に低かった。

二本鎖 RNA (dsRNA) および CpG-DNA を用いてアレルギー治療に使用できないか検討し、IgE 産生・好酸球浸潤の点からは dsRNA は使用できないが、vaccination においては治療に使える可能性があった。CpG-DNA は、形質細胞様樹状細胞の関与のもと IgE 産生を抑制し、舌下免疫療法のアジュバンドとして使用できる可能性を見出した。丸山ワクチン (アンサ 30) の免疫療法のアジュバンドとしての効果を動物実験で検証した。スギ花粉感作のマウスの好酸球浸潤は抑制できなかったが、抗原との併用が今後のポイントになる。以上の検討から免疫療法の新しい可能性を追求した。

分担研究者 岡野光博 岡山大学大学院医歯薬学総合
研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科
助教授

岡本美孝 千葉大学大学院医学研究院耳鼻
咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授

久保伸夫 関西医科大学耳鼻咽喉科

後藤 穰 日本医科大学耳鼻咽喉科講師

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
研究部耳鼻咽喉科頭頸部外科教
授

盛川 宏 獨協医科大学耳鼻咽喉科気管
食道科講師

湯田厚司 三重大学耳鼻咽喉科

研究協力者 小林 慎 名古屋大学医療管理情報学助
手

山内一信 名古屋大学医療管理情報学教
授

茶藪英明 千葉大学医学部附属病院耳鼻
咽喉・頭頸部外科 助手

留守卓也 千葉大学医学部附属病院耳鼻
咽喉・頭頸部外科 助手

Delaunay Jean-Jacques 東京大学大学
院工学系研究科機械工学専攻
助教授

古保静男 NTT 環境エネルギー研究所

横田 匡彦 ウェザー・サービス株式会社

山田武千代 福井大学医学部耳鼻咽喉
科・頭頸部外科講師

高橋 昇 福井大学医学部耳鼻咽喉科・
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

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

遠藤周一郎 山梨大学医学部耳鼻咽喉科
頭頸部外科助手

馬場廣太郎 獨協医科大学耳鼻咽喉科気
管食道科教授

A. 研究目的

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。この花粉症の診療も医師主導型の医療からの脱却を求められており、患者を中心とした患者立脚型の医療への変革が進められている。また根治的な治療法が減感作療法しかない現状では一般医家にとってはいかにQOL(生活の質)を改善していくかに主眼がおかれている。我々が使用している日本アレルギー性鼻炎標準調査票(JRQLQ)No1は鼻・眼の症状をパート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つの領域をパート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として総括的狀態のフェイススケールをつけてある。2003年からの報告で我々は既に花粉症でのQOLの低下を報告している。今年度は花粉飛散量の多かった2003年、2005年と少なかった2004年に街頭アンケートで調査した花粉症のQOLについて比較検討した。また本年度からの研究の主体であるリアルタイムモニターの飛散花粉量についてその量がどの様に患者QOLに相関しているかを検討した。リアルタイムモニターの花量をQOL記入日の前1週間、2週間分累積させ、その累積花粉量とそれぞれのQOLに関して相関をみた。

新しい治療法の研究では舌下免疫療法は2重盲検比較試験を実施し、その効果をアレルギー症状と共にQOLの面からも検討する。花粉症を治癒に導く方法は、唯一免疫療法だけである。現行のITの最大の問題点である副作用を減少させるために、欧米ではいくつかの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、ヨーロッパではすでに実用化も始まっている。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といわれている。本邦でもSLITが実用できれば、多くのスギ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と期待されている。また舌下免疫療法の変化型であるグミ剤を使用した口腔免疫療法を実施する。また新しい免疫療法のアジュバントになる物質として日本発信の山ワクチンやCpG-DNAなどを検索し、免疫療法の効果がさらに上がるように検討を加える。

B. 方法

①2003年から2005年までのQOLの変化(大久保):2003年から2005年まで同一日に同一場所(東京都新宿)でQOL調査を行った。各年代ごとに20名ずつランダムに選出し、JQRLQ, No1の調査を行った。10歳以下は街頭であるため調査できなかった。毎年200症例のQOLを集積し、その年度の比較を行った。

②リアルタイムモニターと患者QOLの関連性(大久保):日本医科大学付属病院(文京区千駄木)屋上でのリアルタイムモニターでのデータを解析し、毎日のデータと当日を含む1週間前からの累積花粉数、2週間前からの累積花粉数を算出し、その当日に記載された患者のQOLとの検討を行った。

③リアルタイムモニターの検証(岡本):NTT社製(NTT)、大和製作所製(KH3000)、興和社製(KP1000)、神栄社製(Shinei)、NTTによる神栄社製改良型(NTT-神栄:平成17年のみ)を同一場所(千葉大学医学部屋上)に設置し平成16年、17年にそれぞれ比較し、検討を行った。

④現在の治療の検証(増山)薬物治療として使用頻度が高い第2世代抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬を用い、それらによる初期療法の鼻症状と眼症状の症状発現遅延効果ならびに症状改善効果を比較検討した。

⑤スギ花粉症における免疫療法(湯田):免疫療法の治療効果の判定と、それを支持する臨床検査方法の検討を行った。

⑥免疫療法の効果の検証(岡野):効果良好の免疫療法群と免疫療法非施行患者からスギ花粉飛散期の2005年3-4月に末梢血単核細胞(PBMC)を単離した。PBMCをCryj1にて刺激し培養し、その細胞より制御性T細胞および共抑制分子の研究を行なった。

⑦花粉症への手術療法(久保):スギ花粉症に対してアルゴンプラズマ凝固療法(APC)の長期間の有効率の変化を検討した。

⑧スギ花粉症に対する舌下免疫療法(多施設二重盲検比較試験)の研究(大久保、岡本、岡野、後藤、藤枝、増山、盛川):2005年の花粉飛散季節中に、症状日記、QOL質問表を用いて舌下免疫療法の治療効果を2重盲検比較試験によって検討した。試験施設は、千葉大学、福井大学、山梨大学、岡山大学、独協医大、日本医大であり、52症例がランダム化された。抗原エキスを舌下に約2分間保持し、舌下吐き出し法(sublingual spit)で行った。2004年の11月より新規に治療を開始した。鼻症状、眼症状は日記により、QOL評価はJRQLQ No. 1を用いた。またスギ抗原エキス(2000JAU/mL)を一定量含有したグミ剤またはプラセボ剤を口腔内で自然溶解後に嚥下する方法で1日1回投与した。合計42例を二重盲検法により実薬群22名、プラセボ群20

例に割り付けた。鼻症状（くしゃみ、鼻水、鼻閉）、medication score、花粉飛散開始から症状発現までの日数、中等症以上の鼻症状を有した日数を算出した。

⑨DNA ワクチンの基礎的研究（藤枝）：口蓋扁桃単核球を用い IL-4 と抗 CD40 刺激下で A タイプ CpG DNA と B タイプ CpG DNA を添加し、IgE 産生、CD4⁺CD25⁺ 細胞の誘導、IFN- α 、IFN- γ の産生を ELISA にて検討した。

⑩マウスのスギ花粉症モデルを作成し、丸山ワクチン（アンサ 30）の効果を腹腔内好酸球浸潤で検討した。

C. 結果

①2003 年は平年よりやや大目の飛散花粉量、2004 年は少量の飛散花粉量、2005 年は大量飛散花粉数であり、それぞれの年の街頭でのアンケート結果は異なるものと考えたが、実際には 2004 年より 2003 年、2005 年の患者 QOL は悪化した。2003 年と 2005 年の間には差が認められなかった。項目ごとでは日常生活で 2005 年が悪い傾向にあった。他の項目では 2003 年と 2005 年がともに悪い傾向が認められた。

②リアルタイムモニターの1週間前からの累積花粉数と2週間前からは1週間前からの累積花粉数の比較では1週間前から患者 QOL の相関性がよく、領域では戸外活動が相関係数が高かった。図はリアルタイムモニターと同じ日に記載された合計 QOL スコアとリアルタイムモニターの季節中の推移を示す。治療中と治療前の QOL が入り混じっているために相関性は少ないが、花粉飛散ピーク時には悪化した QOL を示す割合が増加していることが分かる。

③KH3000, NTT, Shinei は類似した測定傾向を示した。KP1000 は感度が低く、また故障が生じたため平成 17 年度の途中から除外した。スギ、ヒノキ花粉の本格飛散期には、1 日の平均値をダーラム法による結果と比較すると高い相関（相関係数 0.9 以上）がみられたが、本格飛散前期、後期でみるとダーラム法との相関係数は 0.45-0.50 程度であった。本格飛散期のパーカード法との時間毎の相関は 0.8 以上の高い相関が認められた。平成 16 年度ではダーラム法との相関は非常に低かった。

④格飛散開始日における症状発現率は両群とも 20% 程度であり、いずれの初期療法においても差がなかった。併用療法の開始は、両群とも飛散ピーク時に集中していた。本格飛散開始後飛散ピーク時までの鼻症状は塩酸オロパタジン群（24 例）では次第に右肩上がりとなっており症状の増悪が疑われた。一方、プロピオン酸フルチカゾン点鼻群（22 例）では、症状の増悪が抑制されていた。眼症状（眼のかゆみ、流涙）は両群とも本格飛散の開始とともに症状の増悪傾向が同様に認められた。単独治療でシーズンを終了した症例数は、塩酸オロパタジン群およびプロピオン酸フルチカゾン点

鼻群それぞれ 7 例、5 例であった。副作用は眠気と下痢で、重篤な副作用は見られなかった。

⑤免疫療法群は初期治療群よりもスギ花粉飛散期の症状緩和があり、中等度以上のスギ花粉飛散年で医療経済上も安価な治療となることが判明した。スギ花粉症の即時型症状と好塩基球含有ヒスタミン量は正に相関し、ヒスタミン遊離率は免疫療法効果判定に応用可能なことが示唆された。

⑥免疫療法施行群では非施行群より Cry j 1 刺激により CD4 陽性 CD25 強陽性細胞比率の有意な増加を認めた。B7-H1 発現変化に関しては免疫療法施行群で発現が亢進する傾向を認めた。免疫療法施行群では BTLA 発現が増加した。また免疫療法施行群では IL-5 産生が有意に低下した。

⑦スギ花粉症への APC の有効率は 74% で満足度も 74% だった。花粉飛散量が平年並みの年の有効率は 60% だが、花粉の少ない年の有効率は 92% だった。花粉症への効果は花粉飛散量により大きく左右された。花粉量が平年並みの年では APC は毎年行うのが望ましい。

⑧ランダム化された 52 症例のうち 31 症例が実薬、19 症例がプラセボで不明が 2 症例あった。全症例の TSS (total symptom score) の推移をグラフに示す。季節終了前に有意に実薬で TSS が低く推移した。QOL もすべての領域で低い傾向を示したが、有意ではなかった。またすべての施設で全身性の副作用は発現しなかった。グミ剤では平成 16 年度の結果、症状発現までの日数は実薬群のほうがプラセボ群よりも有意に長かったが、鼻症状スコアや Symptom-medication Score; SMS には、有意差は認められなかった。平成 17 年度の結果では、2 シーズン治療を継続した実薬継続投与群は、実薬群よりも中等症以上の鼻症状を有した日数が有意に少なく、花粉が急に飛散した時期においても鼻症状スコアおよび SMS がプラセボ群よりも有意に低かった。副作用は、口腔内の搔痒感などで、重篤な副作用は認められなかった。

⑨扁桃細胞では A タイプ、B タイプとも CpG DNA で有意な IgE 産生の低下 IFN- α 、IFN- γ の産生の亢進を認めた。それらの作用は形質細胞様樹状細胞の影響であった。CD4⁺CD25⁺ 細胞の誘導はできなかった。

⑩アンサ 30 単独ではプロバイオティクスと異なり、腹腔内好酸球浸潤を抑制しなかった。今後、抗原との組み合わせによりアレルギー炎症の抑制を検討する。

D. 考察

本研究の目的は花粉症によって損なわれる QOL が現在、厚生労働省をはじめとする省庁で報告される飛散花粉量の目安であるリアルタイムモニターの花粉量とどの様に相関するか検討することである。東京では 2003 年は平年より大目の花粉量、2004 年は少量花粉飛散年、2005 年は大量花粉飛散年であり大きな QOL 変

化が予想された。しかし、2004 年は明らかに 2003 年、2005 年より QOL 障害は軽度であったが、2003 年と 2005 年では差がなかった。リアルタイムモニターでの花粉飛散数は累積花粉数がそのときのリアルタイムの数より QOL に相関するが、相関係数は高いものではなく、機種のパフォーマンスについても問題が残った。今後の課題であろう。

治療としては鼻噴霧用ステロイド薬による初期療法がより本格飛散初期の症状を有意に軽減する効果が確認された。また抗原特異的免疫療法の医療経済上の有用性や効果発現機序に制御性 T 細胞が関与していることスギ花粉症では初めて報告された。新しい花粉症への手術療法であるアルゴンプラズマ凝固術の効果も明らかであったが、レーザーなどとの違いを今後明らかにしなければならない。

舌下免疫療法の多施設 RCT の評価した 2005 年は大量飛散年であったが TNSS では実薬はプラセボと有意な差が認められ、QOL も良い傾向にあった。これらの検討から今後は実際の治療としてどのように使用してゆくかを考えなければならない。また舌下免疫療法のアジュバンドとして CpG モチーフや丸山ワクチン(アンサ 30)を使用することによりより強力な効果を示すことが出来るように来年度の研究を行う。

E. 結論

本研究の得られた結果は厚生労働省をはじめとする省庁で報告される飛散花粉量の目安であるリアルタイムモニターの花量と患者自身の症状や QOL がどのように関連性があるかをある程度、検証できた。またリアルタイムモニターの問題性を明らかにした。今後のリアルタイムの花量データの公表により慎重な検討が求められることを明らかにし、国民がどのようなデータを信じればよいか分かってくる。花粉症の罹患人口の多い東京では 2003 年は平年より大目の花粉量、2004 年は少量花粉飛散年、2005 年は大量花粉飛散年であったが、2003 年と 2005 年では差がなく、一定以上の花粉飛散が生じれば重症化することを示している。またこれはスギ花粉症の有症者の重症度が広いバリエーションにあり、多い飛散花粉数でもそれほど症状が悪化しない患者もいたり、少ない飛散花粉数でも重症になる患者がいることも示唆している。治療としては第 2 世代抗ヒスタミン薬あるいは鼻噴霧用ステロイド薬の一般的な治療法の有用性、さらに手術療法であるアルゴンプラズマ凝固術や通常の抗原特異的免疫療法が種々の方法論から有用であった。これらの情報は今後、市民講演会などを開催し、より多くの国民に情報として提供するとともにホームページでも公開してゆきたい。

さらに国民の関心の高い舌下免疫療法はエビデンスの高い RCT でも証明された。経年的にはさらに効果が

高まることが、グミ剤の試験でも証明され、今後実際の医療として使用できるよう論文報告し、学会にも提言してゆきたい。これら根拠的治療法として考えられる免疫療法の効果をより高く出来るようにアジュバンドの検討を行った。丸山ワクチンでは単独ではその効果を検証できなかったが、CpG-DNA はアジュバンドとして使用できる可能性を見出した。丸山ワクチン(アンサ 30) 抗原との併用が今後のポイントになり、方法論を確立したい。

F. 健康危険情報 なし

厚生労働科学研究費補助金(免疫・アレルギー研究事業)

研究報告書

リアルタイムモニター飛散数と現状の治療による QOL の関連性の評価研究と花粉症根治療法の開発

2003 年から 2005 年の QOL の変化

リアルタイムモニターと患者 QOL の関連性

スギ花粉症に対する舌下免疫療法(多施設二重盲検比較試験)の研究

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	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科助教授
	岡本美孝	千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授
	後藤 穰	日本医科大学耳鼻咽喉科講師
	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頭頸部外科教授
	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	小林 慎	名古屋大学医療管理情報学助手
	山内一信	名古屋大学医療管理情報学教授

研究要旨

本研究の目的は花粉症によって損なわれる QOL (Quality of Life) が現在、厚生労働省をはじめとする省庁で報告される飛散花粉量の目安であるリアルタイムモニターの花粉量とどの様に相関するか検討することである。またまた前年度までの検討である JRQLQ を用いた QOL 調査を街頭アンケートにより検討した。東京では 2003 年は平年より大目の花粉量、2004 年は少量花粉飛散年、2005 年は大量花粉飛散年であり、大きな変化が予想された。しかし、2004 年は明らかに 2003 年、2005 年より QOL 障害は軽度であったが、2003 年と 2005 年では差がなかった。全体的には日常生活、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。リアルタイムモニターでの花粉飛散数は累積花粉数がそのときのリアルタイムの数より QOL に相関するが、相関係数は高いものではなかった。今後、どのような数値の取り方が患者 QOL に相関するか検討が必要である。2004 年に開始したの舌下免疫療法 (SLIT) の 2 重盲検比較試験 (RCT) は多施設で行われた。評価した 2005 年は大量飛散年であったが TNS には実薬はプラセボと有意な差が認められ、QOL も良い傾向にあった。

A. 研究目的

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。この花粉症の診療も医師主導型の医療からの脱却を求められており、患者を中心とした患者立脚型の医療への変革が進められている。また根治的な治療法が減感作療法しかない現状では一般医家にとってはいかに QOL (生活の質) を改善していくかに主眼がおかれている。我々が使用している日本アレルギー性鼻炎標準調査票 (JRQLQ) No1 は鼻・眼の症状をパート 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 つの領域をパート 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 として総括的状態のフェイススケールをつけてある。2003 年からの報告で我々は既に花粉症での QOL の低下を報告している。今年度は花粉飛散量の多かった 2003 年、2005 年と少なかった 2004 年に街頭アンケートで調査した花粉症の QOL について比較検討した。また本年度からの研究の主体であるリアルタイムモニターの飛散花粉量についてその量がどの様に患者 QOL に相関しているかを検討した。リアルタイムモニターの花粉量を QOL 記入日の前 1 週間、2 週

間分累積させ、その累積花粉量とそれぞれの QOL に関して相関をみた。

新しい治療法の研究では舌下免疫療法は 2 重盲検比較試験を実施し、その効果をアレルギー症状と共に QOL の面からも検討する。花粉症を治癒に導く方法は、唯一免疫療法だけである。現行の IT の最大の問題点である副作用を減少させるために、欧米ではいくつかの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、ヨーロッパではすでに実用化も始まっている。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といわれている。本邦でも SLIT が実用できれば、多くのスギ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と期待されている。

B. 方法

① 2003 年から 2005 年までの QOL の変化：2003 年から 2005 年まで同一日に同一場所 (東京都新宿) で QOL 調査を行った。各年代ごとに 20 名ずつランダムに選出し、JRQLQ, No1 の調査を行った。10 歳以下は街頭であるた

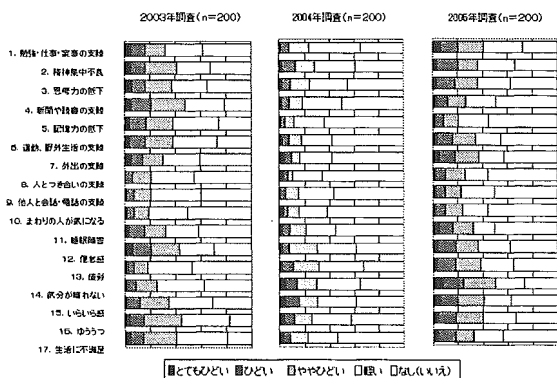
め調査できなかつた。毎年 200 症例の QOL を集積し、その年度の比較を行った。

②リアルタイムモニターと患者 QOL の関連性：日本医科大学付属病院（文京区千駄木）屋上でのリアルタイムモニターでのデータを解析し、毎日のデータと当日を含む 1 週間前からの累積花粉数、2 週間前からの累積花粉数を算出し、その当日に記載された患者の QOL との検討を行った。

③スギ花粉症に対する舌下免疫療法（多施設二重盲検比較試験）の研究：2005 年の花粉飛散季節中に、症状日記、QOL 質問表を用いて舌下免疫療法の治療効果を 2 重盲検比較試験によって検討した。試験施設は、千葉大学、福井大学、山梨大学、岡山大学、独協医大、日本医大であり、52 症例がランダム化された。抗原エキスを舌下に約 2 分間保持し、舌下吐き出し法（sublingual spit）で行った。各大学の IRB の承認を得て、インフォームドコンセントを得られた患者について 2004 年の 11 月より新規に治療を開始した。鼻症状、眼症状は日記により、QOL 評価は日本アレルギー性鼻炎 QOL 標準調査票 2002 年度版（JRQLQ No. 1）を用いた。

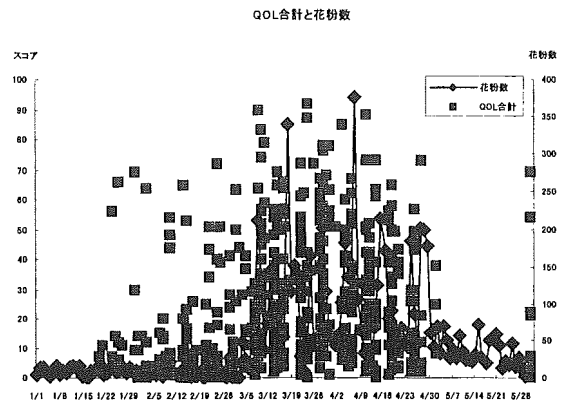
C. 結果

①2003 年は平年よりやや大目の飛散花粉量、2004 年は少量の飛散花粉量、2005 年は大量飛散花粉数であり、それぞれの年の街頭でのアンケート結果は異なるものと考えたが、実際には 2004 年より 2003 年、2005 年の患者 QOL は悪化したが、2003 年と 2005 年の間には差が認められなかつた。項目ごとでは日常生活で 2005 年が悪い傾向にあった。他の項目では 2003 年と 2005 年がともに悪い傾向が認められた。詳しくは報告書に添付した解析結果にゆずる。



②リアルタイムモニターの 1 週間前からの累積花粉数と 2 週間前からは 2 週間前からの累積花粉数の比較では 2 週間前からと患者 QOL の相関性がよく、では 2 週間前からの累積花粉数との比較であった。図はリアルタイムモニターと同じ日に記載された合計 QOL スコアとリアルタイムモニターの季節中の推移を示す。治療中と治療前の

QOL が入り混じっているために相関性は少ないが、花粉飛散ピーク時には悪化した QOL を示す割合が増加していることが分かる。



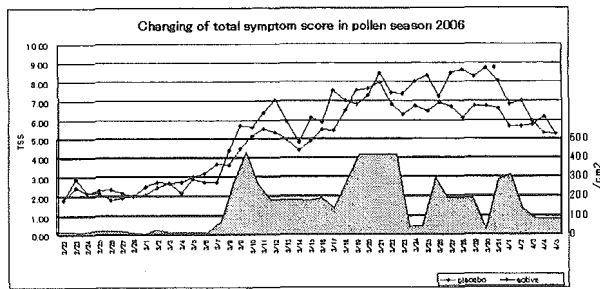
③ランダム化された 52 症例のうち 31 症例が実薬、19 症例がプラセボで不明が 2 症例あった。個々の大学の症例について記す。（福井大学）2005 年福井のスギ花粉飛散数は、3331.9 (個/cm²) だった。花粉飛散ピークである 3 月 15 日から 29 日の期間において、鼻症状および眼症状の symptom medication score の改善を有意に認めた。QOL 評価ではよい傾向を認めたが有意ではなかつた。

（独協医大）もともと飛散花粉量の多い栃木でも 10,000 個を超える大量飛散であった。実薬群ではプラセボと比較し 3 月下旬において、有意な symptom medication score の改善を認めた。

（日本医大）2005 年東京都千代田区のスギ花粉飛散数は、観測史上最も多く 10,625 個 (個/cm²) だった。鼻症状のうち、くしゃみ、鼻漏、重症度スコア、symptom medication score については実薬群で有意な症状の改善を認めた。鼻閉では有意な差を認めなかつた。両群とも 3 月から 4 月にかけて、QOL スコアの悪化があった。このとき実薬群では、QOL が悪化することを抑制する傾向にあったが有意ではなかつた。

全症例の TSS (total symptom score) の推移をグラフに示す。季節終了前に有意に実薬で TSS が低く推移した。QOL もすべての領域で低い傾向を示したが、有意ではなかつた。またすべての施設で全身性の副作用は発現しなかつた。

Change of total nasal symptom score



Start of pollen dispersing on February 22th
10,635 pollen/cm²/season by Dustain sampler

*: p < 0.05



D. 考察

今回、3年連続のQOLの検討から花粉症のQOLは飛散する花粉数により変化するが、ある一定以上の花粉飛散の場合にはその悪化は頭打ちの状態になることが分かった。これはスギ花粉症の有症者の重症度が広いバリエーションにあり、多い飛散花粉数でもそれほど症状が悪化しない患者もいたり、少ない飛散花粉数でも重症になる患者がいることを示している。リアルタイムモニターの問題点はその数が直接患者のQOLと関連しないことにある。これは患者のQOLが1週間ほどで変化し、すぐに変化するのは症状であり、この症状も累積の花粉飛散により悪化する。リアルタイムモニターで公表されるデータをどのように患者の症状やQOLに結びつけるかさらに検討が必要である。

免疫療法はアレルギー疾患の唯一の根治的治療法であるが、現状の方法ではアナフィラキシーショックの可能性がある。このことが免疫療法の普及を妨げているのは事実である。このような重大な副作用を減らすためには、ショックを起こさない治療エキスの開発や今回取り上げた舌下免疫療法など方法論の改良が必要である。さらに多くの症例の結果を集積し、舌下免疫療法の長期的な効果の評価や作用メカニズムを解明することが重要な課題である。

E. 結論

花粉症患者のQOLは飛散花粉数によるが、ある一定以上の飛散花粉数ではQOLの悪化は頭打ちになり、全員が重症化するわけではない。逆にいうとある一定以上の花粉が飛散すれば花粉症患者は毎年ほぼ同じような症状、QOLを呈する。

リアルタイムモニターの公表の数値は患者の症状やQOLの一定の指標になるが、相関係数は低い。今後、リアルタイムモニターをどのように患者の症状、QOLの貢献につなげるかが問題であり、検討が必要とされる。

舌下免疫療法の精度の高い検討を行なった。今後、長期的な効果の評価し、多施設で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

の確立をしてゆく。免疫療法によって患者を治癒に導くことが将来のアレルギー治療の進むべき方向と考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

著書

1. 大久保公裕：第2章、免疫、病気が分かるからだのビジュアル百科、服部光男岡島重孝監修、pp47-60、小学館、東京2005
2. 大久保公裕：第5章、感覚器、病気が分かるからだのビジュアル百科、服部光男岡島重孝監修、pp251-276、小学館、東京2005

論文発表

1. Gotoh M, Okubo K: Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Allergology International* 54: 167-171, 2005.
2. Okuda M, Okubo K, Goto M, Okamoto Y, Konno A, Baba K, Ogino S, Enomoto M, Imai T, So N, Ishikawa Y, Takenaka Y, Manndai T, Crawford B: Comparative study of two Japanese rhinoconjunctivitis quality-of-life questionnaires. *Acta Oto-Laryngologica* 125: 10. 736-744, 2005
3. Gotoh M, Okubo K, Okuda M: Inhibitory effects of facemasks and eyeglasses on invasion of pollen particles in the nose and eye: clinical study. *Rhinology* 43, 8: 266-270, 2005.
4. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎のQOLについてー抗ロイコトリエン剤の有効性ー。日気食会報 56. 2(4月)：194-196, 2005.
5. 後藤穰、大久保公裕：アレルギー性鼻炎のかゆみの成因と治療。アレルギー科 19.4: 360-364, 2005.
6. 大久保公裕：ARIA と PG-MARJ2005. *Prog Med* 25.10: 2741-2747, 2005.
7. 奥田稔、大久保公裕、後藤穰：鼻正常者の鼻症状。アレルギー 54.6: 551-554, 2005.
8. 奥田稔、大久保公裕、後藤穰、石田祐子：空中スギ花粉の着衣、皮膚への付着。アレルギー 54.6: 555-558, 2005.
9. 奥田稔、大久保公裕、後藤穰、石田祐子：季節前スギ花粉症の高率発症への疑問ー鼻内スギ花粉数の測定から。アレルギー 54.7: 636-640, 2005.
10. 今井透、藤倉輝道、新井寧子、余田敬子、北島整、相田瑞江、小津千佳、酒主敦子、大久保公裕、森山寛、遠藤朝彦、宇井直也、吉村剛：2005年のスギ花粉症に対するラマトロ

バンと抗ヒスタミン薬の併用効果—QOL 調査—
耳鼻咽喉科展望 48, 6, 12月:427-438, 2005.

総説

1. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎・花粉症. 医学と薬学 55.2: 177-182, 2006.
2. 大久保公裕：スギ花粉症の舌下免疫療法. 感染症免疫 35.2: 162-163, 2006.
3. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎. JOHNS21.9: 1287-1290, 2005.
4. 大久保公裕：スギ花粉症の薬物療法のポイント. PTM2 12.1, 2006.
5. 大久保公裕：新しい薬剤開発の動向. MB ENT57.12: 58-63, 2005
6. 大久保公裕、後藤穰：花粉症. 日本臨床 63 増刊 5: 145-150, 2005.
7. 大久保公裕：花粉症に対する抗 IgE 抗体療法. Medical Science Digest31.13: 527-529, 2005
8. 大久保公裕、奥田稔：花粉症を含むアレルギー性鼻炎の疫学. アレルギーの臨床 26.1: 23-26, 2006.
9. 大久保公裕：免疫療法の実践 2.花粉症・アレルギー性鼻炎. アレルギーの臨床 26.3: 194-200, 2006.
10. 大久保公裕、大西正樹：アレルギー性鼻炎（花粉症）に対する鼻噴霧用ステロイド薬治療の EBM アレルギーの臨床 25.11: 871-875, 2005.
11. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎の近未来の治療戦略. Q&A でわかるアレルギー疾患 1(3). 10: 238- 239, 2005.
12. 大久保公裕：アレルギー性鼻炎の QOL. 東京都医師会雑誌 59.3: 11-16, 2006.

講演

1. Okubo K, Gotoh M, Okuda M: Epinastine hydrochloride protects the nasal reactivity by provocation tests with Japanese cedar pollen allergen better than placebo and fexofenadine hydrochloride. 19th World Allergy Congress, June, 2005, Munch, Germany
2. 大久保公裕：生物製剤（抗 IgE を中心に）シンポジウム 14 期待されるアレルギー疾患の治

療戦略. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会（岡山）2005. 4

3. 奥田稔、大久保公裕、後藤穰：季節前スギ花粉症の発症. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会（岡山）2005. 4
4. 大久保公裕：免疫療法の展望. 教育パネル. アレルギー性鼻炎の新しい免疫療法. 第 44 回日本鼻科学会（大阪）2005. 9
5. 大久保公裕：アレルギー疾患における抗ヒスタミン薬の使用法（耳鼻咽喉科の立場から）教育セミナー5. 第 55 回日本アレルギー学会（盛岡）2005. 10
6. 後藤穰、大久保公裕、島田健一、奥田稔：花粉症に対する舌下免疫療法（液剤）シンポジウム 18 耳鼻咽喉科領域における免疫寛容・減感作療法の最前線. 第 55 回日本アレルギー学会（盛岡）2005. 10
7. 今井透、大久保公裕、藤倉輝道、相田瑞江、小津千佳、酒主敦子、遠藤朝彦、宇井直也、吉村剛：2005 年のスギ花粉症に対するラマトロバンと抗ヒスタミン薬の併用効果. 第 55 回日本アレルギー学会（盛岡）2005. 10
8. 後藤穰、大久保公裕、島田健一、奥田稔：スギ花粉症に対する舌下免疫療法. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会（鳥羽）2006. 3
9. 大久保公裕：花粉症の発症の予防と治療. 公開講座. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会（鳥羽）2006. 3

H. 知的財産権の出願・登録状況 特許

1. 抗原暴露室システム 国際出願番号 PCT/JP2005/017865 9月28日
2. 抗原暴露室の抗原供給装置 国際出願番号 PCT/JP2005/017866 9月28日
3. 抗原暴露室およびその洗浄・乾燥方法 国際出願番号 PCT/JP2005/017867 9月28日

スギ花粉症の舌下免疫療法

*日本医科大学耳鼻咽喉科
大久保公裕

はじめに

減感作療法（抗原特異的免疫療法；Ag-IT）は1911年に Noon が皮下注射ではじめて行って以来¹⁾、現在まで続いている治療法である。日本においては通年性アレルギー性鼻炎に対し、その高い治療効果が認められているが、スギ花粉症に対しての効果が低いと言われていた。これは花粉症の症状が飛散する花粉量に依存し、また近年ではその飛散量が増加しているため Ag-IT の効果が相対的に低下しているためと考えられる。有効性が確認されつつも Ag-IT が一般的な治療にならない原因に WHO でも取り上げられたアナフィラキシーの問題がある²⁾。頻度は必ずしも高くないが、致死的な副作用の出現の可能性を考えると一般的にならない大きな理由となる。この Ag-IT の副作用を減少させるため欧米では抗原投与ルートを変更させた代替免疫療法（局所抗原特異的免疫療法）がかなり以前より行われている。その方法には経鼻、舌下、経口があり、それぞれ二重盲検比較試験で有効性が証明されている。それでも全く開発の行われないのが局所用抗原を開発してもコスト的に見合わない日本である。この項では我々がやっている

*〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5

舌下 Ag-IT を中心に解説する。

舌下 Ag-IT

舌下抗原特異的免疫療法（舌下 Ag-IT）は欧州で高い有効性を示し、これを評価した二重盲検比較試験のどれをとってもアナフィラキシーの報告はない^{3~5)}。3つの論文での実薬舌下 Ag-IT 115 症例で喘息 1 症例、下痢 1 症例であった。喘息発作の詳しい記載はないが、アナフィラキシーではないことが記されている。

これら数々の報告を受け、世界の花粉症の中で最も飛散花粉量の多いと考えられるスギ花粉症に対して舌下 Ag-IT の方法論を展開した。基礎的研究から皮下注射による抗原特異的免疫療法での注射量の倍量以上をアレルゲンとして口腔粘膜に接種すれば、皮下注射の場合と同じ効果が得られることが推測された。1999 年から我々は舌下 Ag-IT をスギ花粉症に対して行った。2003 年にはスギ・ヒノキ花粉飛散は約 4,500 個と平年以上であった。この季節は薬物療法と舌下 Ag-IT の 6 症例同士の比較を行った。症状スコア (SS) では両群有意差がなかったが、症状薬物スコア (SMS) では図 1 の様に 1 週間後ごとの評価では前年度より大きな差を示し舌下 Ag-IT 群が効果

を示した。また全く副作用は生じなかった。今回の症例数は少なく、安全性の根拠にはならないが過去の報告を併せ、注射との実際的な方法論を考えても副作用は少ないことが示唆される。

舌下 Ag-IT の効果発現機序では局所の免疫誘導が最も考えやすいが、現在まで効果発現機序の検討は少ない⁴⁾。1999 年の舌下 Ag-IT では、プラセボより開始早期での PBMC の SI の増加を示した。これは少なくとも舌下した抗原の免疫誘導が全身に生じたことを示している。舌下 Ag-IT では従来の注射 Ag-IT と比較し、全身への影響を少なくすることによって副作用を少なくしようとしたものである。しかし今回の結果は全身性の免疫誘導を生じることがわかった。ここは今までの鼻内や経口の局所 Ag-IT と大きく異なる部分である。しかし過去の報告も考えあわせると局所免疫誘導の方が全身への影響より大きいと考えられる。今後症例数を増加させた同様の検討あるいは詳細な動物実験での局所リンパ節などの検討から舌下 Ag-IT の効果発現機序をさらに明らかにしなければならない。

考察

Ag-IT の最もその行く手を阻む

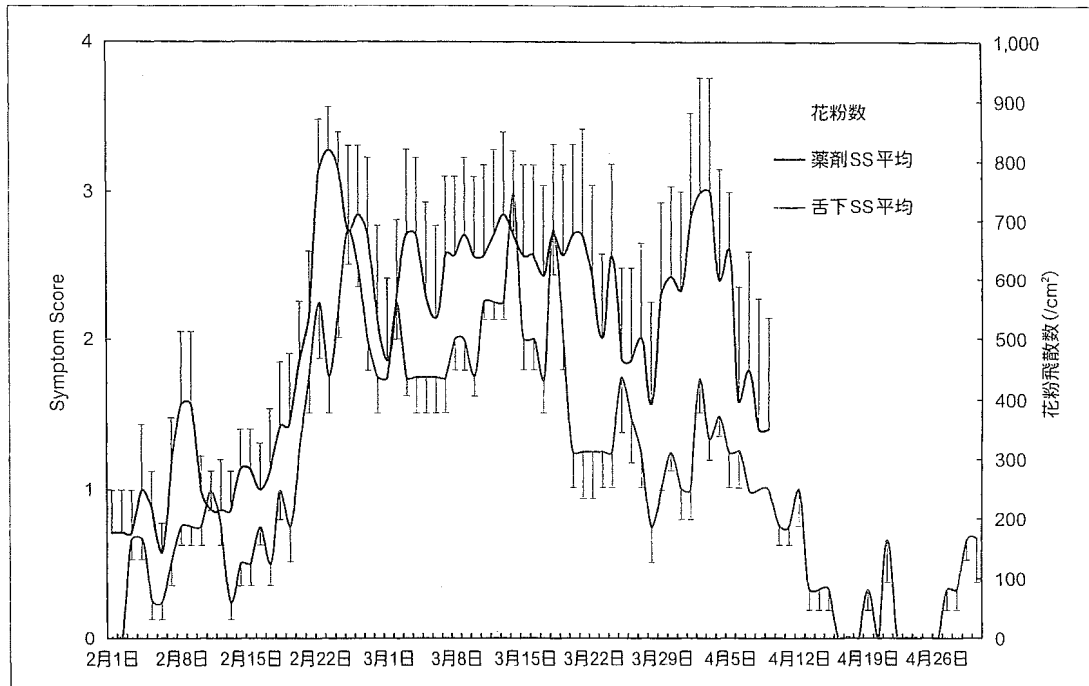


図1 2003年スギ花粉症重症度 (SS) 舌下Ag-IT vs 薬物療法

のはアナフィラキシーを含む副作用である。大西らは1979～'90年の1,642例中17例で生じ、うち5例はカルテの表記ミス、読み取りミスであると報告している。これを除くと発疹、呼吸症状、循環器症状の出現率は症例ベースで1%以下であり、注射の回数ベースではもっと低率である。しかしアナフィラキシー1症例も経験し、これを報告している⁶⁾。Ag-ITでは治療で生じる反応が抗原抗体反応であり、他の治療法より副作用、特にアナフィラキシーが強調されているが、実際の頻度から考えると適正なAg-ITの副作用は少ない。しかし生じ得ることは確かであり、一般医家にこれを無理に勧めることはできない。このためnon-anaphylacticの免疫療法が重要になってくる。ペプチド免疫療

法⁷⁾、組換え主要抗原⁸⁾、そして最も現実的なこの代替免疫療法、その中でも舌下Ag-ITが有力な方法論であると考えられる。

参 考 文 献

- 1) Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-4.
- 2) Bousquet J, *et al.* Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 401-5.
- 3) Tari MG, *et al.* Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol* 1990; 18: 277-84.
- 4) Sabbah A, *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial by the sub-

lingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy* 1994; 49: 309-13.

- 5) Horak F, *et al.* Immunotherapy with sublingual birch pollen extract. A short-term double-blind placebo study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 165-71.
- 6) 大西正樹, 他. 当教室における特異的減感作療法の副作用. *耳鼻* 1991; 37: 1073-8.
- 7) Sone T, *et al.* T cell epitope in Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen antigens: Choice of major T cell epitopes in Cry j1 and Cry j2 toward design of the peptide-based immunotherapeutics for the management of Japanese cedar pollinosis. *J Immunol* 1998; 161: 448-57.
- 8) Koremastu S, *et al.* C8/119S mutation of major mite allergen Der f2 leads to degenerate secondary structure and molecular polymerization and induces potent and exclusive Th1 cell differentiation. *J Immunol* 2000; 165: 2895-902.

特集

花粉症の病態と治療

スギ花粉症に対する
アレルギー特異的
免疫療法の現状と問題点*後藤 穰**
大久保 公裕***

Key Words : Japanese cedar pollinosis, antigen specific immunotherapy, sublingual immunotherapy

はじめに

スギ花粉症は1964年の斉藤ら¹⁾の報告以来, 約40年に及ぶ歴史のある疾患である。今やその有病率は10~15%の高い率と言われており²⁾, まさに国民病と言っても過言ではない。戦後のスギ, ヒノキの植林政策の結果, 抗原である花粉が増加していることや, 西洋化した社会環境の変化や大気汚染が増加の原因であると考えられている。

鼻アレルギーの代表疾患であるスギ花粉症は, I型アレルギーの典型なので患者は抗原(スギ花粉)がなければ症状は出ない。つまり, 抗原回避・除去が治療の大原則であることには疑いの余地がない。しかし, 北海道, 沖縄を除く大部分の日本ではスギ林がどこにでもあり, 飛散距離が長いのでどこにいてもスギ花粉に曝露されてしまうので, 抗原回避は困難である。

約20年前から抗ヒスタミン薬は第二世代が主流となり, 副作用が少なく, コンプライアンスの良い薬剤が多く市販されるようになってきた。その結果, 薬物療法, とくに第二世代抗ヒスタ

ミン薬による花粉症治療が一般的になっている。しかし, ここで問題なのは, 薬物療法は対症療法であるという認識が, 患者だけでなく医療者側にも少ないということである。疾病の治療を考えると, 対症療法よりも予防や原因治療がより重要であり, 病態メカニズムを考慮した根治的治療であるべきである。免疫療法は, アレルギー治療において, 唯一治癒を期待できる根治的治療であるが, 近年の日本ではあまり日の目をみない治療になってしまっている。

アレルギー治療における
免疫療法の位置づけ

1. 免疫療法の歴史

免疫療法の歴史は, 1911年のNoonがLancetに報告したのが始まりである³⁾。花粉から抽出した抗原エキスを治療に用いていた点は, 現在の方法と変わっていない。免疫療法の基本は, このような経験的な手法によって見出された。現代では, いくつかの治療エキスは標準化され, 含有抗原量が正確になった点は改良されているが, 約100年前から免疫療法はほぼ同様の手法で行われている。

2. 作用機序

I型アレルギーの病態では, 患者が抗原に曝露されると抗原と特異的IgE抗体が結合し, IgE受

* Recent issues and problems of allergen immunotherapy for Japanese cedar pollinosis.

** Minoru GOTOH, M.D.: 日本医科大学付属千葉北総病院耳鼻咽喉科[〒270-1694 千葉県印旛郡印旛村鎌苅1715]; Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital, Chiba-ken 270-1694, JAPAN

*** Kimihiro OKUBO, M.D.: 日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科

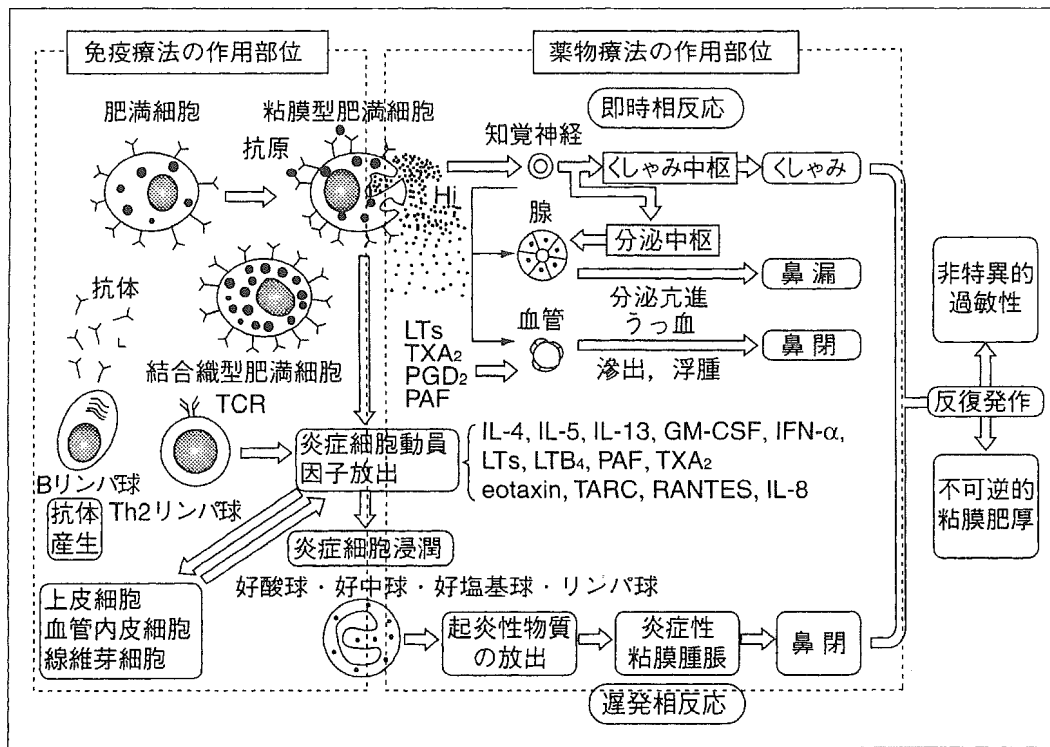


図1 アレルギー性鼻炎のメカニズム(文献¹⁵⁾より引用改変)

容体を介して架橋すると肥満細胞が活性化される。すると貯蔵されたヒスタミンが遊離され、ロイコトリエン、PGD₂などが産生される。遅発相では、好酸球などの浸潤細胞が反応局所でアレルギー炎症をひき起こす(図1)。これらの過程で放出、産生される化学伝達物質を、受容体レベルでブロックして症状を抑制するのが薬物療法の作用機序である。一方の免疫療法は、アレルギーを認識する部分、すなわちT細胞レベルにおいて作用すると考えられている。T細胞に作用すると、結果的に肥満細胞が活性化されず、アレルギー反応が起きないことになる。したがって、より根本的に治療をするという観点に立てば、受容体拮抗薬で放出されてしまった物質をブロックするよりも、免疫療法によって肥満細胞の活性化以前のプロセスを抑えることが望まれる。

免疫療法の作用発現機序は、いまだ解明されていない点も多いが、T cell anergy説やTh1 shift説、blocking antibody (IgG4)説などの仮説が有力である^{4)~14)}。

3. 現行の免疫療法(減感作療法)はどのようなものか
鼻アレルギー診療ガイドラインによると¹⁵⁾、免

表1 WHO見解書での特異的免疫療法の特徴

- ・アレルギー性鼻炎の治療法であるが、アレルギー性の結膜炎、喘息にも効果がある。
- ・治療には専門的なトレーニングが必要である。
- ・標準化抗原を使用することが望ましい。
- ・抗原量を漸増し、5~20μgの主要アレルギー含有の維持量を目指す。
- ・EBMはないが、治療期間は3~5年が良いとされている。
- ・アナフィラキシーなどの副作用の可能性がある。

(文献¹⁵⁾より引用改変)

疫療法の最大の利点としては、長期寛解(治癒)を期待できる治療であることであるが、欠点としては重篤な副作用が起きる可能性があることや長期間通院が必要なこと、疼痛のため小児には行えないこと、などの特徴があげられている(表1)。

現状と問題点

本邦における免疫療法は、アレルギー治療薬の種類、販売量が増加することに反比例して減少傾向にある。実際、鳥居薬品の治療エキス販売本数は年々減少しているという。また、免疫療法を実施している医療機関も限られており、多くの臨床医が免疫療法を敬遠している印象を

受ける。日本アレルギー協会発行の『患者相談協力認定医，専門医等名簿(平成17年度版)』によると，東京都で名簿に記載されている医師295人のうち，免疫療法を実施可能と示しているのは126人(43%)で，千葉県では63人中41人(65%)が行っているという割合であった。大学病院，中核病院が多くを占めている。

このような日本の状況において，なぜ免疫療法が行われていないのかという点が課題である。現場の医師の声として，「ショックなどの副作用の危険がある」，「いつまで続けるかはっきりしない」，「注射が面倒」などの声を聞くことが多い。これらのことについて，検証と解説を加えたい。

1. 副作用について

副作用でもっとも問題となるのは，致死的なアナフィラキシー反応を起こすということにつきる。米国の報告では，注射200万回に1回の割合で，致死的な副作用が起きると言われている¹⁶⁾。抗菌薬による薬物アレルギーは全米で年間400～800例，蜂に刺されたことによるアナフィラキシーは年間50例以上であり，免疫療法によるアナフィラキシーショックの頻度は必ずしも多くないとも言える。大西の報告¹⁷⁾によるとアナフィラキシーが発生する原因は，注射エキスの指示間違えという人為的なミスによるものが約30%と多く，増量期間中に全体の約60%が発生した。また，当科で最近調査した結果では，2003年の年間注射回数は，スギ2,484回，ハウスダスト1,797回，チモシー380回，ブタクサ262回，アルテルナリア99回，シラカバ9回で合計5,156回だった。このうち2例に全身性の蕁麻疹が発生し，補液などアナフィラキシーの対応を行ったが，数時間以内に消失している。この副作用の発生率は0.04%であった。

副作用を起こさせないために，日本医科大学耳鼻科外来では以下のことに注意している。まず重要なのは問診である。前回の注射で過度の腫脹がなかったかどうか，過労や風邪等の体調不良がないかどうか，毎回詳細に確認することが必要である。ハウスダストが抗原の場合は，大掃除をした直後など大量の抗原を吸入した可能性があるときは，施行しない方が望ましい。注射量と濃度の確認は，必ず医師，看護師の間

でダブルチェックし，カルテにも実施者，確認者を記載し，インシデントを減少させるシステムを確立している。注射後15分は，外来で観察を行い，体調の変化がないか注意し，高度の局所反応(5cm以上の発赤や偽足形成)がないかどうか，鼻症状，呼吸音の異常がないかどうかを確認している。しかし，30分を過ぎても副作用が発生することもあるので，いつもと状態が異なるときは，すぐに外来に引き返すように患者にも説明している。また，大橋は免疫療法施行前に，第二世代抗ヒスタミン薬を投与することによって，副作用の発生を減少させることを報告しており，このような予防的な対策法も重要である。

2. 抗原エキスの限界

現在本邦では，鳥居薬品のみが抗原エキスを販売している(図2)。診断用は数多くあるが，近年の血清学的検査法の進歩により，必ずしも皮膚テストを実施する必要が少なくなったという事実もある。もっとも問題なのは，治療用エキスの種類の不足である。現在，スギ(標準化)¹⁸⁾，ハウスダスト，ブタクサ，アカマツ，ソバ粉，キヌ，綿，真菌(アルテルナリアを含め5種)だけが治療用として販売されている。日本において通年性抗原として重要なものであるダニについては，治療エキスそのものが市販されていない。ハウスダストで代用し，一応の効果は得られているのは事実だが，ハウスダスト中のダニ抗原量にはばらつきも否定できず，標準化されたダニ治療エキスの開発および販売が望まれている。一般的に標準化品では，含有する抗原量が明確であり，従来の非標準化品と比べて治療効果が高く，ロット間のばらつきがないことから安全性も高いと考えられている。効果的な免疫療法を行うためには，治療エキスが標準化品であること，種類が豊富であることが必要な条件である。スギ以外の治療エキスについても標準化治療エキスの開発が急務であり，必要な種類の拡充も図られるべきである。

国内で使用したいエキスが入手できない場合，抗原研究会(日本アレルギー協会に所属する)を通じて輸入代行を利用できる(図3)。米国ホリスター社では，ダニ，ネコの標準化品があり，

● : 製品あり		■ : 製品なし		
分類	品目	スクラッチ	皮内	治療
標準化アレルギー				
花粉類	スギ花粉	●	●	● ●2000AU/ml ●200AU/ml
アレルギー				
I.ハウスダスト	ハウスダスト	●	●	●1:10 ●1:100 ●1:1,000
II.ダニ				
ニダニ(D.F.) ●				
III.花粉類				
	アカマツ花粉	●	●	●1:100 ●1:1,000 ●1:10,000
	アキノキリン草花粉	●	●	
	カナムグラ花粉	●	●	
	カモガヤ花粉	●	●	
	キク花粉	●	●	
	クロマツ花粉	●	●	
	スギ花粉	●	●	(標準化スギ花粉)
	ススキ花粉	●	●	
	チモシー花粉	●	●	
	ヒメガマ花粉	●	●	
	ブタクサ花粉	●	●	●1:100 ●1:1,000 ●1:10,000
	ホウレン草花粉	●	●	●1:100
	ヨモギ花粉	●	●	
IV.食品類				
1)穀類				
	大麦	●	●	
	小麦	●	●	
	米	●	●	
	コンニャク粉	●	●	
	ソバ粉	●	●	●1:10 ●1:100
	トウモロコシ粉	●	●	
	パン	●	●	
	モチ	●	●	
2)卵・ミルク				
	牛乳	●	●	
	卵黄	●	●	
	卵白	●	●	
3)魚類				
	アジ	●	●	
	イワシ	●	●	
	カツオ	●	●	
	カレイ	●	●	
	キス	●	●	
	サケ(生)	●	●	
	サバ	●	●	
	サンマ	●	●	
	タラ	●	●	
	ヒラメ	●	●	
	ブリ	●	●	
	マダロ	●	●	
4)貝・甲殻類				
	アサリ	●	●	
	イカ	●	●	
	エビ	●	●	
	カキ(貝)	●	●	
	カニ	●	●	
	タコ	●	●	
	ハマグリ	●	●	
5)野菜類				
	エダマメ(ダイズ)	●	●	
	キャベツ	●	●	
	ゴボウ	●	●	
	シイタケ(乾)	●	●	
	ジャガイモ	●	●	
	タケノコ	●	●	
	タマネギ	●	●	
	トマト	●	●	
	ニンジン	●	●	
	ホウレン草	●	●	
	ラッカセイ	●	●	
6)果実類				
	アーモンド	●	●	
	クランベリー	●	●	
	ナシ	●	●	
	バナナ	●	●	
	リンゴ	●	●	
7)その他				
	イースト(パン種)	●	●	
	ココア	●	●	
	チョコレート	●	●	
	トウフ	●	●	
	ビーバー	●	●	
V.表皮類				
	犬毛	●	●	
	兎毛	●	●	
	猫毛	●	●	
VI.雑類				
	アサ布	●	●	
	イネワラ	●	●	
	カボック(パンヤ)	●	●	
	キヌ	●	●	●1:10
	ソバガラ	●	●	
	タバコ	●	●	
	ナイロン	●	●	
	マユ	●	●	
	綿布	●	●	
	モミガラ	●	●	
	綿	●	●	●1:10 ●1:100 ●1:1,000
VII.真菌類				
	アスペルギルス	●	●	●1:1,000
	アルテルナリア	●	●	●1:1,000
	カンジダ	●	●	●1:10,000 ●1:100,000 ●1:1,000,000
	クラドスポリウム	●	●	●1:1,000
	ベニシリウム	●	●	●1:1,000
抗原数		85種		
販売品目合計 ●印		141品目		

図2 鳥居薬品アレルギー一覧(鳥居薬品より許可を得て転載)

ほかにも抗原の種類が豊富で治療に有用である。下記のホームページで製品一覧のpdfファイル入手できる(<http://www.jaanet.org/medical/hollister.html>)。その一部として、草木類、ダニ、食物についての表を示す(図4,5)。草木、ダニ

などについては、その中にもさらに数種類あり、治療に際して選択することができる。国産の治療エキスを充実することによって、輸入品に頼らず治療できることが理想であり、製薬企業の努力に期待したい(表2)。

米国ホリスター社製アレルギー抗原の輸入について
アレルギー診断、治療をされている医師の皆様へ
米国ホリスター社・アレルゲン輸入代行のご案内
日本アレルギー協会・抗原研究会では、1977年から米国で発売されているホリスター社製品各種抗原の輸入代行を行っております。
これらは
(1) 日本国内で通常入手できない未承認の抗原です。
(2) 医師の要望に応じて輸入しております。
(3) その製品は、花粉類、表皮類・吸入性抗原、昆虫、ダニ、蜂毒、食餌類、真菌類と多岐に亘り診断用（スクラッチ、皮内）と治療用が有ります。
また、治療に支障をきたさないようロット間力価のバラツキを無くすため標準化されたものが多く発売されています。
なお、診療のためこれらのアレルゲンエキス（医薬品）を輸入する場合は書類を厚生労働省に提出し、関税法により薬事法、毒物および劇物取締法に基づく輸入許可を受けなければなりません、それらの代行業を抗原研究会で行っております。
各種抗原には、コードNo.濃度容量など多岐にわたっておりますので輸入要請の詳細は、月、水、金曜日の10：00～16：30に下記までお問合せ下さい。
〒102-0074 東京都千代田区九段南4-5-11 富士ビル4F 日本アレルギー協会・抗原研究会 Tel 03-3222-3437 Fax 03-3222-3438 Mail address kougen@jaanet.org

図3 日本アレルギー協会・抗原研究会(抗原研究会より許可を得て転載)

問題点を解決するには

現在の免疫療法をより安全かつ有効に行うためにすべきことは、WHOの見解書に述べられている¹⁹⁾。アナフィラキシー対策としては、①non-anaphylactic allergens, allergen fragments, or peptides, ②Other routes of immunotherapyの2点に集約される。つまり、ショックを起こしにくいワクチンの開発とショックを起こさない投与経路の選択、改良が重要である。

1. 投与ワクチンの開発

ショックを起こしにくいワクチンでは、ペプチド療法の研究がもっとも進んでいる。ペプチドは、リンパ球が認識する最小の単位で、T細胞エピトープとB細胞エピトープがある。免疫療法の効果発現において重要なのは、T細胞エピトープで、大量に投与することによってT細胞anergyが誘導される。一方、B細胞エピトープは、抗体産生のシグナルを発する部分である。したがって、効率良く効果を出すためには、T細胞エピトープだけを含みB細胞エピトープを取

り除いたワクチンを開発することが重要である。B細胞エピトープがなければ副作用が起きないので、一度に大量のワクチンを投与でき、短期間で治療効果を上げることが期待できる(ペプチド免疫療法)。現在本邦では、2種類のスギ花粉ペプチドの臨床治験が進行中である^{20)~22)}。免疫学の理論から創製されたこのような治療薬がヒトでも十分な効果を示すのか、非常に興味のあるところであり、臨床治験の結果が出るのが待たれている。他のアナフィラキシーを起こさない治療ワクチンでは、リコンビナント抗原免疫療法やCpGモチーフ免疫療法などの研究が進んでいる。

2. 投与経路の改良

ほかの投与経路としては経口、鼻局所、舌下などの方法が行われてきた²³⁾。最近もっとも効果および安全性の面で優れているのは、舌下免疫療法であるというのが一致した見解である。

舌下免疫療法は約20年前から、欧州を中心に行われてきた。抗原エキスを舌下に2~3分間保持し、その後吐き出したり飲み込んだりする方

● = 通常在庫製品 ○ = オーダーメイド品(割高になります)、治療用エキスの容量は10ml,30ml,50mlです。
 溶媒の区分: Gly = グリセリン溶液 non-Gly = 非グリセリン溶液
 PNU: Protein Nitrogen Units。BAU: Bioequivalent Allergy Units/ml

草木類の花粉アレルギー			診断用エキス		治療用エキス			
製品コード	Grass Pollens	草木類の花粉	5 ml	5 ml	Gly	non-gGly	Gly	non-Gly
			スクラッチ	皮内	1:20	1:10	PNU	PNU
1082	Bahia Grass *		●	●	●	●	○	○
0537	Bermuda Grass	ギョウギシバ(1)	●	●				
0545	Bluegrass,Kentucky	ナガハグサ(1)	●	●				
1238	Brome,smooth *	スズメノチャヒキ(1)	●	●	●	○	○	○
1415	Corn,Cultivated *	トウモロコシ(1)	●	●	●	○	○	○
0611	Fescue,Meadow	ヒロハウシノケサ(1)	●	●				
0841	Grass mix #4	草木類の花粉混合(1)	●	●				
0845	Grass mix #5	草木類の花粉混合(1)	●	●				
0850	Grass mix #7	草木類の花粉混合(1)	●	●				
0880	Grass mix #8	草木類の花粉混合(1,9)						
1745	Johnson Grass *	セイバンモロコシ	●	●	●	●	○	●
2042	Oats,Common Cultivated *	カラスムギ(1)	●	○	●		○	
0718	Orchard Grass	カモガヤ(1)	●	●				
0777	Redtop	コヌカグサ(1)	●	●				
0787	Ryegrass,Perennial	ホソムギ(1)	●	●				
0855	Southern Grass Mix	南部の草花粉混合(1)	●	●				
0825	Sweet Vernalgrass	ハルガヤ(1)	●	●				
0831	Timothy	オオアワガエリ(1)	●	●				
	Weed Pollens	雑草類の花粉						
1298	Careless Weed	ヒユ(1)	●		●		○	
1301	Careless/Pigweed(CR)	アカザ	●	●	●	●	○	○
1406	Cocklebur,Common	オナモミ▲	●	●	●	●	○	●
1517	Dock,Sorrel(DS)	ギンギン	●	●	●	●	○	●
1631	Goldenrod	セイタカアワダチソウ(1)▲	●	●	●		○	
1781	Kochia	イソホウキ	●	●	●	●	○	○
1787	Lamb's Quarters	シロザ	●	●	●	●	○	●
1859	Marshelder/Poverty Mix(BPT)	キンセンカ	●	●	●	●	○	●
1946	Nettel	イラクサ▲	●	○	●	●	○	○
2126	Pigwood,Rough Redroot	アオビエ(アオケイトウ)	●	●	●	●	○	●
2213	Plantain,English	ヘラオオバコ	●	●	●	●	○	●
2294	Ragweed,Giant	オオブタクサ	●	●	●	●	○	●
2297	Ragweed,Short	ブタクサ(1)	●	●	●		○	
2309	Ragweed,Western	ブタクサモドキ	●	●	●	●	○	○
2315	Ragweed Mix(GS)	ブタクサ混合(1)	●	●	●		●	
2318	Ragweed(GSW)	ブタクサ(GSW)(1)	●	●	●		○	
2363	Russian Thistle	ノハラヒジキ(1)	●	●	●	●	○	
2414	Sagebrush,Mugwort	ヤマヨモギ	●	●	●	●	○	●
2483	Scale,Wing		●	●	●	●	○	○
2486	Scotch Broom	エニシダ(1)▲	●	○	●		○	
2507	Sheep Sorrel	ヒメスイバ	●	●	●	●	○	●
2630	Weed Mix 2630	雑草花粉混合	●	●	●	●	○	●

* 診断用一般花粉エキス

スクラッチ用=1:20 in Gly

皮内テスト用=500PNU/ml in non-Gly

* 治療用一般花粉エキス

Gly 又はnon-Glyの 1:10 と non-Gly 40,000PNU/ml

* 標準化した草木類花粉エキス (製品コードが0から始まるもの)

スクラッチ用=10,000 と 100,000BAU/ml in Gly (Bermudaは100BAU/mlのみ)

皮内テスト用=100 と 1,000BAU/ml in non-Gly (Bermudaは100BAU/mlのみ)

治療用エキス=Glyのみで10,000と100,000BAU/ml表示の製品があります。(*印製品は除く)

注釈:(1)グリセリン溶液 (9)50mlのみ

図4 ホリスター社製アレルギーエキス(草木類)(抗原研究会より許可を得て転載)

標準化ダニアレルゲン			診断用エキス		
製品コード	Std Mite Extracts	診断用	スクラッチ	皮内	
			30,000AU/ml	30AU/ml	300AU/ml
6720UP	Mite (Scratch) D.F	コナヒョウヒダニ	●		
6692UP	Mite (Scratch) D.P	ヤケヒョウヒダニ	●		
6720UV	Mite (ID) D.F	コナヒョウヒダニ		●	
6720UW	Mite (ID) D.F	コナヒョウヒダニ			●
6692UV	Mite (ID)D.P	ヤケヒョウヒダニ		●	
6692UW	Mite (ID)DP	ヤケヒョウヒダニ			●

治療用

製品コード	単一製品		濃度		容量		
6720UL	D. Farinae	コナヒョウヒダニ	10,000AU/ml		10 ml	●	
6720UU	D. Farinae	コナヒョウヒダニ	10,000AU/ml		30 ml	●	
6720U5	D. Farinae	コナヒョウヒダニ	10,000AU/ml		50 ml	●	
6720UN	D. Farinae	コナヒョウヒダニ	30,000AU/ml		10 ml	●	
6720US	D. Farinae	コナヒョウヒダニ	30,000AU/ml		30 ml	●	
6692UL	D. Pteronyssinus	ヤケヒョウヒダニ	10,000AU/ml		10 ml	●	
6692UU	D. Pteronyssinus	ヤケヒョウヒダニ	10,000AU/ml		30 ml	●	
6692U5	D. Pteronyssinus	ヤケヒョウヒダニ	10,000AU/ml		50 ml	●	
6692UN	D. Pteronyssinus	ヤケヒョウヒダニ	30,000AU/ml		10 ml	●	
6692US	D. Pteronyssinus	ヤケヒョウヒダニ	30,000AU/ml		30 ml	●	
製品コード	混合製品		D.F	D.P			
6691UQ	D.F/DP = 50/50 Mix		コナ/ヤケ 50/50混合	5,000 AU/ml	5,000 AU/ml	10 ml	●
6691UR	D.F/DP = 50/50 Mix		コナ/ヤケ 50/50混合	5,000 AU/ml	5,000 AU/ml	30 ml	●
6691U7	D.F/DP = 50/50 Mix		コナ/ヤケ 50/50混合	5,000 AU/ml	5,000 AU/ml	50 ml	●
6691UM	D.F/DP = 50/50 Mix		コナ/ヤケ 50/50混合	15,000 AU/ml	15,000 AU/ml	10 ml	●
6691UT	D.F/DP = 50/50 Mix		コナ/ヤケ 50/50混合	15,000 AU/ml	15,000 AU/ml	30 ml	●

食物アレルギー

製品コード	Foods (Glycerinated Only)	食物類	製品番号	Foods (Glycerinated Only)	食物類
3015	Almond	アーモンド	3390	Milk, Cow's (Whole)	全乳 (2)
3021	Apple, Red Delicious	リンゴ	3414	Oat, Whole (Grain)	カラスミギ粉
3042	Banana	バナナ	3429	Orange, Sweet	オレンジ
3045	Barley, Whole Grain	オオムギ	3450	Pea	エンドウ
3075	String Bean Mix	サヤインゲン	3453	Peach (Food)	モモ
3108	Brazil Nut	ブラジルナッツ	3456	Peanut Mix	ピーナッツ (10)
3117	Cantaloupe	マスクメロン	3462	Pecan (Food)	ペカン
3126	Carrot	ニンジン	3519	Potato, White	ジャガイモ
3135	Cashew Nut	カシューナッツ	3549	Rice, Whole Grain	コメの粉
3141	Celery	セロリ	3555	Rye, Whole Grain	ライ麦粉
3192	Clam	ハマグリ	3564	Salmon	サケ
3204	Codfish Mix	タラミックス	3585	Shrimp	コエビ
3213	Corn, Whole Grain	トウモロコシ粉	3597	Soybean, Whole (Grain)	ダイズ
3216	Crab Mix	カニミックス	3627	Strawberry	イチゴ (2)
3249	Egg, White	ランパク (2)	3657	Tomato	トマト
3255	Egg, Yolk	ランオウ (2)	3675	Tuna	マグロ
3306	Hazelnut (Filbert)	ハシバミの実	3696	Walnut, Black (Food)	クログルミ
3363	Lobster	イセエビ	3714	Yeast, Baker's	パンのイースト
3381	Milk, Cow's (Casein)	牛乳の蛋白質カゼイン	3717	Yeast, Brewer's	ビール酵母

* 食物アレルギー = 診断用はスクラッチ Gly 1:10 5ml 治療用は Gly 10ml のみです。
 * 注釈
 (2) 1:20 (10) 非治療用

図5 ホリスター社製アレルギー(ダニ・食物)(抗原研究会より許可を得て転載)

法がある(sublingual spit/sublingual swallow).
 注射法による全身性の免疫療法で問題になる副作用は、局所免疫療法ではきわめて頻度が少ないと言われている。また、疼痛がないこと、診

療所に通院しなくてもよいこと、維持量に早期に到達することなど有用な点が多い。日本でもスギ花粉症に対する舌下免疫療法が、厚生労働省研究班(大久保班)を中心に、多施設で研究さ