

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はある。

(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、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	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	大麦	●	●	
1) 穀類	小麦粉	●	●	
	米	●	●	
	コンニャク粉	●	■	
	ソバ粉	●	●	●1:10 ●1:100
	トウモロコシ粉	●	●	
	パン	●	■	
	モチ米	●	■	
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	●	■	
	マグロ	●	●	
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	●	■	
	ゴマ	●	■	
	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	●	■	
	クリ	●	●	
	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	●	●	
	ビール	●	■	
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	●	●	
	タバタミ	●	■	
	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	●	●	●1:1,000 ●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			
			5 ml スクラッチ	5 ml 皮内	Gly 1:20	non-gly 1:10	Gly PNU	non-Gly PNU
製品コード	Grass Pollens	草本類の花粉						
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	ヒロハウシノゲサ(1)	●	●				
0841	Grass mix #4	草本類の花粉混合(1)	●	●				
0845	Grass mix #5	草本類の花粉混合(1)	●	●				
0850	Grass mix #7	草本類の花粉混合(1)	●	●				
0880	Grass mix #8	草本類の花粉混合(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(GR)	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	
			D.F	D.P		
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	●

食物アレルゲン					
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)	カラスムギ粉
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)	クロゲルミ
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

* 食物アレルゲン = 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ゲン(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

表2 抗原エキスの種類(鳥居薬品とホリスター社の比較)

		鳥居薬品	ホリスター社
樹木	診断用	2	36
	治療用	2(スギ, アカマツ)	36
草木	診断用	11	39
	治療用	2(ブタクサ, ほうれん草)	27
ダニ (ハウスダスト)	診断用	2	6
	治療用	1	15
食物	診断用	51	20
	治療用	1(ソバ粉)	19
蜂毒	診断用	0	5
	治療用	0	6
動物	診断用	3	6
	治療用	0	6
真菌	診断用	5	23
	治療用	5(アルテルナリア, アスペルギルス, カンジダ, クラドスポリウム, ペニシリウム)	23
昆虫	診断用	0	2
	治療用	0	2
雑類	診断用	11	0
	治療用	2(キヌ, 綿)	0

れている。日本医科大学付属病院での検討では、スギ花粉症患者に投与すると、花粉飛散期の重症度およびQOLの悪化を抑えることが示されている²⁴⁾。今後症例数を増やし、臨床研究にとどまらず、臨床使用できる治療法として確立すべく研究を進めていかなければならない分野である。

おわりに

免疫療法は改善すべき点が多い治療法であるが、アレルギー反応をより根本で治療するために、まず第一に考慮すべき治療法である。しかし、現状では副作用の問題や治療エキス(ワクチン)の制限により十分浸透していない。現在臨床治験が進行中のものも含め、今後の基礎研究および臨床データの蓄積により、免疫療法がより有効で安全な治療法になることが期待されている。

文 献

- 堀口申作, 齊藤洋三. 栃木県日光地方におけるスギ花粉症. Japanese cedar pollinosisの発見. アレルギー 1964; 13: 16.
- Okuda M. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91: 288.
- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1911; 1: 1572.
- Kimura I, Tanizaki Y, Goda Y, et al. Decrease in reactivity of basophils by immunotherapy with housedust extract. Clin Allergy 1985; 15: 1.
- Otsuka H, Mezawa A, Ohnishi M, et al. Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. Clin Exp Allergy 1991; 21: 115.
- Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 157.
- Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 157.
- van Neerven RJ, Wikborg T, Lund G, et al. Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD41 T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. J Immunol 1999; 163: 2944.
- Golden DB, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, et al. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy.

- J Allergy Clin Immunol 1982 ; 69 : 489.
- 10) Van-der-Zee JS, Aalberse RC. The role of IgG in immediate-type hypersensitivity. Eur Respir J Suppl 1991 ; 13 : 91.
 - 11) Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, et al. Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4⁺ T cells from allergic individuals. J Exp Med 1993 ; 178 : 2123.
 - 12) Lamb JR, Skidmore BJ, Green N, et al. Induction of tolerance in influenza virus-immune T lymphocyte clones with synthetic peptides of influenza hemagglutinin. J Exp Med 1983 ; 157 : 1434.
 - 13) Fasler S, Aversa G, Terr A, et al. Peptide-induced anergy in allergen-specific human Th2 cells results in lack of cytokine production and B cell for IgE synthesis : reversal by IL-2, not by IL-4 or IL-13. J Immunol 1995 ; 155 : 4199.
 - 14) Jutel M, Fichler WJ, Skrbic D, et al. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN- γ secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. J Immunol 1995 ; 154 : 4187.
 - 15) 鼻アレルギー診療ガイドライン(改定第4版). 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 東京 : ライフ・サイエンス ; 2002.
 - 16) Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis : A review of causes and mechanisms. J Allergy Clin Immunol 2002 ; 110 : 341.
 - 17) 大西正樹, 池田雅一, 大塚博邦, ほか. 当教室における特異的減感作療法の副作用. 耳鼻と臨床 1991 ; 37 Suppl 4 : 1073.
 - 18) 大久保公裕, 後藤 穰, 山岸茂夫, ほか. 標準化スギ花粉エキス(TO-194)の特異的減感作療法における安全性の検討. 耳鼻と臨床 1999 ; 45 : 251.
 - 19) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy : therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper[review]. J Allergy Clin Immunol 1998 ; 102 (4 Pt 1) : 558.
PMID: 9802362 [PubMed - indexed for MEDLINE]
Jean Bousquet, Richard Lockey, Hans-Jorgen Malling, et al. Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. October 1998, part 1 · Volume 102 · Number 4
 - 20) 後藤 穰, 大久保公裕, 中村 伸, ほか. ペプチド免疫療法の現状. 日鼻誌 2002 ; 41 : 94.
 - 21) 紀 光助. スギ抗原とT細胞, スギ抗原ペプチドによる免疫療法の展望. アレルギー・免疫 1999 ; 6 : 284.
 - 22) Hirahara K, Tatsuta T, Takatori T, et al. Preclinical evaluation of an immunotherapeutic peptide comprising 7 T-cell determinants of Cry j 1 and Cry j 2, the major Japanese cedar pollen allergens. J Allergy Clin Immunol 2001 ; 108 : 94.
 - 23) Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2003 ; 111 : 437.
 - 24) Gotoh M, Okubo K. Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. Allergol Int 2005 ; 54 : 167.

* * *

6 花粉症に対する免疫療法の進歩とエビデンス

Advances and evidence
in immunotherapy for pollinosis

日本医科大学付属千葉北総病院耳鼻咽喉科

ごとう みのる
後藤 穰



後藤 穰
1991年日本医科大学医学部卒業。93年藤岡済生会総合病院耳鼻咽喉科派遣。94年日本医科大学付属病院耳鼻咽喉科助手。96年日本耳鼻咽喉科学会認定専門医。2002年日本アレルギー学会認定専門医。04年日本医科大学耳鼻咽喉科学講師。日本アレルギー学会代議員。
研究テーマは鼻アレルギー、花粉症。

Key words : スギ花粉症, 抗原特異的免疫療法, 舌下免疫療法, ペプチド免疫療法, 早期介入

Abstract

花粉症に代表されるアレルギー疾患の治療は、対症療法である薬物治療よりも根治療法である免疫療法を行うことが理想である。しかし、現状では副作用の問題もあり一般には普及していない。アレルギー・免疫学領域の基礎研究からは、様々な方法でアレルギー疾患の根治を目指した方法が試みられているが、現状では実用化までに暫くの時間を要する。これまでの免疫療法は経験的なデータの蓄積によって発展してきたが、今後はより科学的な効果判定、作用メカニズムの解明が必要になってくる。21世紀のアレルギー治療は、免疫療法の位置づけを確立することが重要になるだろう。

ており（奥田2003）、国民病と言っても過言ではない。

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が、本邦では薬物療法による花粉症治療が最も一般的になっている。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見ない治療になってしまっている。

1. 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。花粉から抽出したエキスを治療に用いていた点は、現在の方法とあまり変わっていない。現代では、い

はじめに

スギ花粉症は1964年の斉藤らの報告以来、約40年におよぶ歴史のある疾患である。いまやその有病率は約13%の高い率といわれ

表1 WHO見解書での特異的免疫療法の特徴
(鼻アレルギー診療ガイドラインより)

1. 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。
2. 治療には専門的なトレーニングが必要である。
3. 標準化抗原を使用することが望ましい。
4. 抗原量を漸増し、5-20 μ gの主要アレルギー含有の維持量を目指す。
5. EBMはないが、治療期間は3年から5年が良いとされている。
6. アナフィラキシーなどの副作用の可能性がある。

有力である¹⁻⁵⁾。

3) 免疫療法の特徴

免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挙げられる(表1)。

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ところが改良されている。

2) 作用機序

免疫療法は、アレルギーを認識する部分に作用し、効果を発現していると考えられている。T細胞レベルで作用し、その結果肥満細胞が活性化しないと、アレルギー反応が起きないことになる。

免疫療法の作用発現機序は未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

2. 現行の免疫療法の問題点

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。また、免疫療法を実施している医療機関も限られている。免疫療法が敬遠される理由は、致死的なアナフィラキシー反応を起こすことが大きい。米国の報告では、注射200万回に1回の割合で致死的な副反応が起きるといわれている。

当科で最近調査した結果では、2003年の年

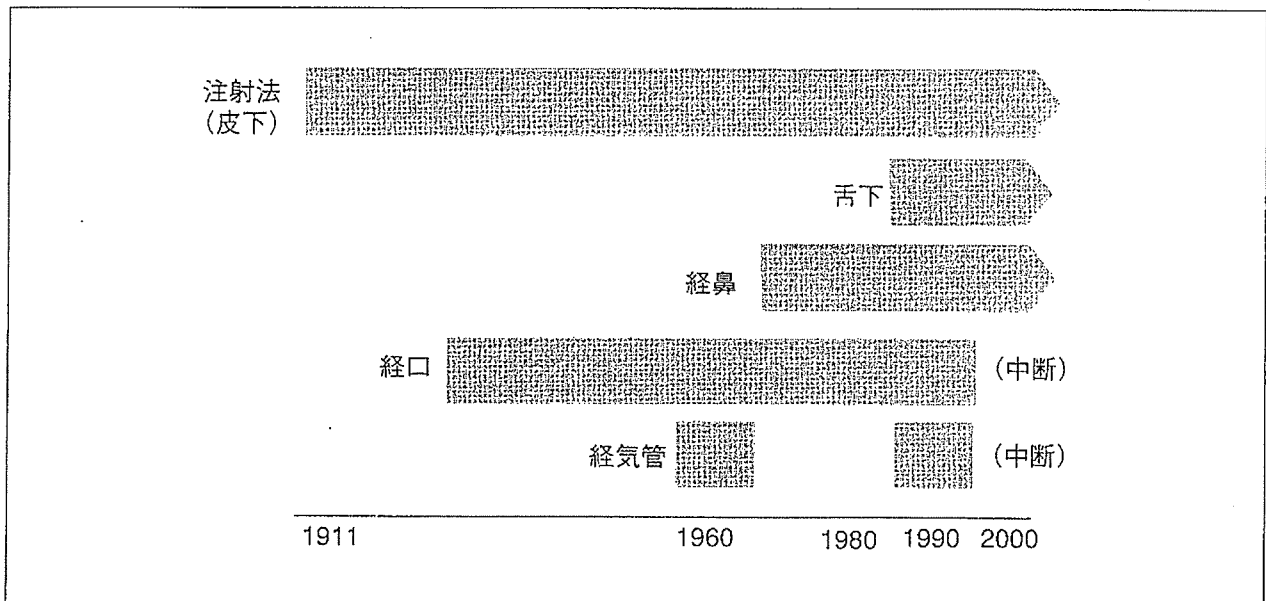


図1 免疫療法の投与方法の変遷
(Canonica GW, Passalacqua G. J Allergy Clin Immunol 2003;111:437-48.より改変)

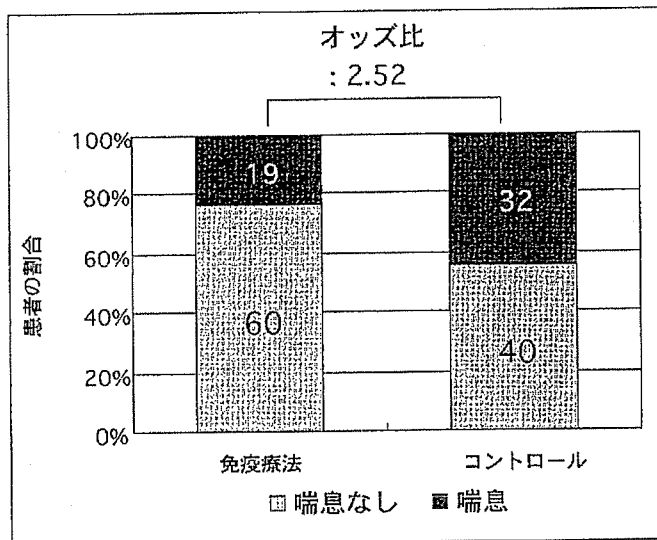


図2 免疫療法による喘息の発症抑制効果
(Möller C, Dreborg S, et al. J Allergy Clin Immunol 2002;109:251-6.より改変)

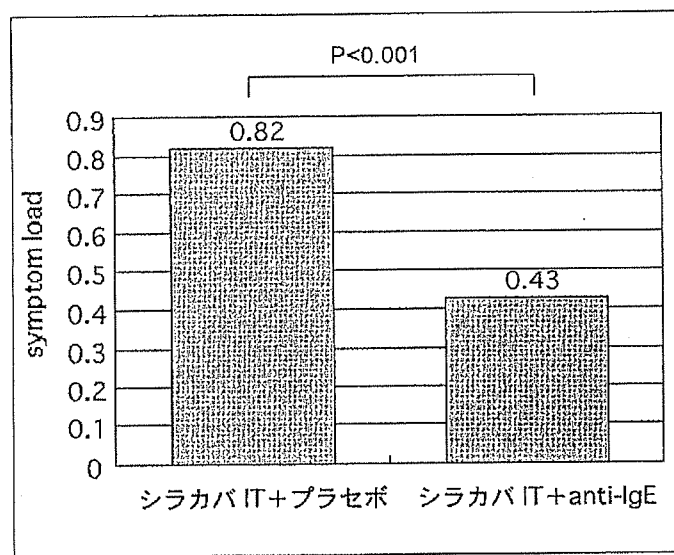


図3 免疫療法と抗IgE抗体療法の併用効果
(Kuehr J, et al. J Allergy Clin Immunol 2002;109:274-80.より改変)

間注射回数は、スギ2484回、ハウスダスト1797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5156回だった。このうち2例に全身性の蕁麻疹が発生した。この副反応の発生率は0.04%であった。

3. 免疫療法の進歩

<問題点を解決するために>

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。アナフィラキシー対策としては、① nonanaphylactic allergens, allergen fragments, or peptides ② Other 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最も進んでいる。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、これを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、効率よく治療するためには、B細胞エピトープを取り除いたT細胞エピトープだけを含む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、短時間で治療効果をあげることが期待できる。

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り、臨床治験の結果が期待されている。

他のアナフィラキシーを起こさない治療ワクチンとしては、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。

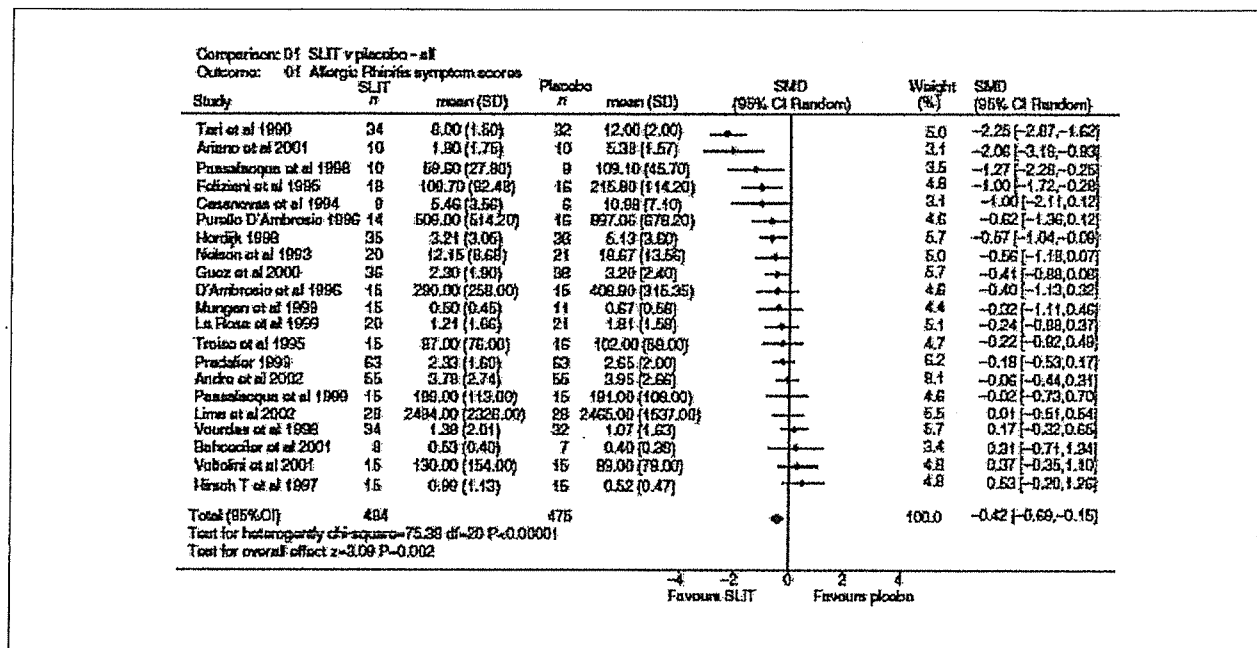


図4 アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の効果

Wilson D. R., Lima M. T., Durham S. R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. Allergy 2005; 60: 4-12 より

2) 投与経路の改良

他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（図1）。このうち最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年前より，欧州を中心に行われてきた。注射法に比較し，副作用は極めて少ないといわれている。また，疼痛がないこと，診療所に通院しなくてもよいこと，早期に維持量に到達することなど有用な点が多い。日本医大付属病院での検討では，スギ花粉症患者に投与すると，花粉飛散期の重症度およびQOLの悪化を抑えることが示されている⁹⁾。

4. 免疫療法のエビデンス

1) 免疫療法は喘息の発症を抑制する

欧州の小児医療施設6施設，205症例を対

象に花粉症の免疫療法を行うことによって，その後の喘息の発症率に差があるのか検討した(PAT study)。免疫療法を3年間行ったグループでは，喘息の発症率が24%だったのに対して，免疫療法を行っていない群は，44%の症例が喘息を発症した（図2）。免疫療法が，患者の免疫反応および応答に何らかの影響を及ぼし，その後のアレルギー疾患の発症を抑制する可能性が考えられる。本来免疫療法は，抗原特異的な治療法であるが，リンパ球全体の反応性の低下など，他の抗原に対しても治療効果がある可能性が示唆された。

2) 免疫療法と抗IgE抗体療法の併用効果

注射法による従来からの免疫療法の効果を高めるために，抗IgE抗体療法を併用することができる。日本ではまだ発売されていないが，米国では喘息に対して適応があり実用化されている。日本でもスギ花粉症に対する臨

床治験が行われ、すでに単独でも十分な効果が確かめられている。免疫療法と併用すれば、IgE抗体の量が減少するので副作用の発現も軽減できると考えられる。併用した場合の臨床効果は、症状スコアの検討で併用群が2分の1にまでスコアが減少した(図3)。それぞれ単独でも有効な治療法であるが、より治療効果をもとめるために、併用療法は理論的にも確実な方法である。

3) 舌下免疫療法のメタアナライシス

舌下免疫療法の臨床効果は、いくつかのプラセボ比較試験によって証明されている(図4)。本邦でも、厚生労働省研究班(班長大久保公裕)を中心に、多施設共同でスギ花粉症に対する舌下免疫療法の二重盲検比較試験を行っている。最終的な結果はこれからだが、初年度でも重症度をステップダウンさせる効果が確かめられている。

5. おわりに

免疫療法は改善すべき点が多い治療法であるが、アレルギー反応をより根本で治療するために、第一に考慮すべき治療法である。しかし、現状では副作用の問題や治療エキス

(ワクチン)の制限により十分浸透していない。現在臨床治験が進行中のものも含め、今後の基礎研究および臨床データの蓄積により、免疫療法がより有効で安全な治療法になることが期待されている。

文献

- 1) Otsuka H, Mezawa A, Ohnishi M, Okubo K, Seki H, Okuda M. Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy* 21: 115-19.1991
- 2) Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102: 157-64. 1998
- 3) van Neerven RJ, Wikborg T, Lund G *et al.* Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD41 T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. *J. Immunol.* 163: 2944-52.1999
- 4) Fasler S, Aversa G, Terr A, Thestrup-Pedersen K, De Vries JE, Yssel H. Peptide-induced anergy in allergen-specific human Th2 cells results in lack of cytokine production and B cell for IgE synthesis: reversal by IL-2, not by IL-4 or IL-13. *J. Immunol.* 155: 4199-206.1995
- 5) Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Muller UR. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN- γ secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J. Immunol.* 154: 4187-94.1995
- 6) Gotoh M, Okubo K. Sublingual Immunotherapy for Japanese Cedar Pollinosis. *Allergology International.* 54:167-171. 2005

<話題あれこれ>

第11回アトピー性皮膚炎治療研究会

アトピー性皮膚炎治療研究会は下記日程で第11回アトピー性皮膚炎治療研究会を開催します。

代表者：金子 史男 福島県立医科大学医学部皮膚科

会場：福島県 福島テルサ

会期：2006年1月21日

連絡先：〒960-1295 福島県福島市光が丘1番 福島県立医科大学皮膚科

TEL 024-547-1309 (皮膚科医局) FAX 024-548-5412

事務局責任者：中村 晃一郎 福島県立医科大学医学部皮膚科

※バックナンバーを会場で販売の予定です。お立ち寄り下さい。

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)
研究報告書

スギ花粉症に対するグミ剤を使用した舌下免疫療法

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 盛川宏 獨協医科大学耳鼻咽喉科気管食道科講師

研究要旨

本研究の第一の目的は花粉症によって QOL(Quality of Life)がどの程度損なわれているかまたその QOL の低下が現在の治療法でいかに向上するか調査することである。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。ま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。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

スギ花粉症に対する治療としては、抗ヒスタミン剤を中心とする薬物療法が一般的である。現在のところ、スギ花粉症を根治せしめる可能性があるのは、免疫療法(減感作療法)のみである。本邦における減感作療法は、抗原を経皮的に投与する皮下投与方法が主として行われてきた。それに対して欧州を中心として、I 型アレルギー疾患に対して抗原を口腔内に投与する舌下・嚥下免疫療法が行われ、有効性が報告されている。舌下・嚥下免疫療法は、WHO の working group が鼻アレルギー診療のガイドラインとして作成した ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) において、治療の信頼性のランク付けでは、最高ランクの A と記載されている。これらの舌下・嚥下免疫療法では、抗原エキスを一定量、口腔内に保持させた後、嚥下させる方法が一般的である。今回我々は、2003 年 10 月から 2005 年 4 月にスギ花粉症患者に対して、標準化スギ抗原エキスを一定量含有したグミ剤を用いた舌下・嚥下免疫療法の有効性を RCT(randomized controlled study)にて検討した。

B. 対象および方法

2003 年 10 月～2006 年 4 月にスギ花粉症患者を対象に、標準化スギ抗原エキス (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約 20～25 分間保持させ、自然溶解後に嚥下する方法で 1 日 1 回投与した。2003 年 10 月から 2004 年 4 月 (平成 16 年度) は 38 名を、二重盲検法により実薬群 28 名、プラセボ群 10 例に割り付け、2004 年 10 月から 2005 年 4 月 (平成 17 年度) は、前年度の実薬群のうち引き続き、実薬を投与した実薬継続群 9 例 (2 年間投与) と、前年度のプラセボ群 10 例中 5 例と新規登録した 37 例の合計 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。2005 年 10 月

から 2006 年 4 月 (平成 18 年度) は、前年度の実薬群のうち引き続き、実薬を投与した実薬 3 年間継続群 9 例、実薬 2 年間継続群 17 例と、前年度のプラセボ群 20 例と新規登録した 16 例の合計 36 例を二重盲検法により実薬群 23 名、プラセボ群 13 例に割り付けた。平成 16 年度の実薬群は 1 か月で維持量 1000JAU まで増量し、飛散期終了まで維持量を 21 週間投与し、平成 17 年度も継続投与した群は 2 週間で維持量 2000JAU まで増量し、飛散期終了まで維持量を 25 週間投与した。平成 17、18 年度の実薬群は 1 か月で維持量 2000JAU まで増量し、飛散期終了まで維持量を 23 週間投与した。すべての対象者よりインフォームドコンセントを得た。また、本研究の実施にあたっては、倫理委員会の承認をえた。スギ花粉症の診断は、鼻アレルギー診療ガイドラインに沿って、診断した。検討項目は、アレルギー日記から鼻症状(くしゃみ、鼻水、鼻閉)、medication score を算出した。また、一部の症例に対しては、治療開始前後でのヒスタミン遊離率およびリンパ球増殖能を比較した。

C. 結果

①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 には、両群間に有意差は認められなかった。

②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 Symptom-medication Score がプラセボ群よりも有意に低く、症状の改善と薬剤使用の低下が認められた。

③平成 18 年度の結果では、3 シーズン治療を継続した実薬継続投与群は、鼻症状スコアおよび Symptom-medication Score がプラセボ群よりも有意

に低く、症状の改善と薬剤使用の低下が認められた。3シーズン治療を継続した8例においては、治療開始前と比較し、治療後にはヒスタミン遊離率およびリンパ球増殖能は有意に抑制されていた。副作用は、口腔内の搔痒感などで、治療が必要となる重篤な副作用は認められなかった。

D. 考察

抗原を経皮的に投与する皮下投与法による通常の減感作療法においても十分な治療効果を得るには、2ないし3年間の治療期間が必要と考えられている。今回の我々が得た結果からも2ないし3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。このことは、抗原を口腔内に投与する舌下・嚥下免疫療法においても長期間治療を継続すれば十分な治療効果を得られる可能性を示唆している。

E. 結論

抗原を口腔内に投与する舌下・嚥下免疫療法においても長期間治療を継続すれば十分な治療効果を得られる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. 盛川宏、馬場廣太郎：花粉症 Up-To-date. Pharmavision 99: 8-15, 2006.

学会発表

1. 盛川宏、馬場廣太郎：アレルギーマウスモデルにおける progenitor cell の関与. 第107回日本耳鼻咽喉科学会総会、東京、2006、5.
2. 盛川宏、白坂邦隆、春名眞一、馬場廣太郎：スギ花粉症に対するグミ剤を用いた舌下免疫療法. 第56回日本アレルギー学会秋季大会、東京、2006、11.
3. 盛川宏：鼻アレルギーマウスモデルにおける progenitor cell. 第24回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、三重、2006、3.
4. 盛川宏：スギ花粉症に対するグミ剤を用いた舌下免疫療法. 第5回日本アレルギー細胞ネットワーク研究会、東京、2006、8.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）
研究報告書

免疫療法の治療効果と臨床評価方法の研究

分担研究者 湯田厚司 三重大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科講師

研究要旨

本研究ではスギ花粉症の新治療である舌下免疫療法を3つの対象群で施行し、スギ花粉症における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。プラセボを用いた二重盲検試験では安全性が確認された。実薬のオープン試験では、スギ花粉飛散数により臨床症状は出現するが、服薬が少なく良好な結果であった。しかし、ヒノキ科花粉飛散期にQOLが悪化した。皮下法による免疫療法でも、アンケート調査でヒノキ飛散期に効果が弱まることがわかり、ヒノキ科花粉症への対応が必要と考えられた。小児に対しても初めて舌下免疫療法を治験し、安全に遂行できた。臨床検査法の検討では、免疫療法効果判定に応用可能と考えているヒスタミン遊離試験を二重盲検試験で継続検討中である。また、新しいパラメーターとしてTARCを検討したが、スギ花粉症患者のTARC値は花粉飛散期に上昇したが、健常者と有意差がなく、アトピー性皮膚炎のような大きな変化はなかった。引き続き、舌下免疫二重盲検試験を継続し、それを支持する臨床検査方法の検討を行っている。二重盲検試験は次年度にキーオープンされるので、その解析結果は次年度に報告する。

A. 研究目的

免疫療法はスギ花粉症に有用な治療法であり、標準化スギ花粉エキスの発売によりさらに精度があがったと考えられる。より安全な免疫療法として舌下免疫が期待され、本研究班でも臨床試験を開始した。しかし、本邦におけるスギ花粉症に対しての舌下免疫療法の有効性と、舌下免疫療法を支持する臨床検査判断法はまだ十分確立されてはいない。我々は、舌下免疫療法の臨床成績に関して本研究班の二重盲検法による臨床研究に参加するとともに、舌下免疫の効果を支持する臨床検査について、これまでに検討してきたヒスタミン遊離試験(HRT)を中心に検討を行った。加えて、HRT以外の臨床検査法についても、その可能性を模索し、基礎研究を行った。また、小児に対しても倫理委員会の承認のもとに本年度に新しく臨床検討を開始した。

一方、これまでの皮下注射法の免疫療法がスギ花粉症に有用であることが示されているが、ヒノキ科花粉症に対しての効果ははっきりしない。アンケート法によるヒノキ科花粉症への効果も検討した。

B. 方法

(1)舌下免疫療法：スギ花粉症に対する舌下免疫療法を以下の3群で行なった。(a) 本班研究での他施設共同研究としてスギ花粉症成人例20名に対してプラセボを用いた二重盲検試験を2005年12月より開始しており、本年度が2年目として継続治療をおこなった。(b) 実薬のみによるオープン試験を2005年12月より23名に開始しており、2年目の臨床症状と各種パラメーターを測定した。(c)2006年12月より新たに小児スギ花粉症の舌下免疫療法を開始した。対象は6-12歳

(平均8.5±2.2歳)の男児4名女児6名であった。成人とほぼ同様の方法で舌下免疫を開始し、初年度の経過を観察した。

(2)ヒスタミン遊離試験：二重盲検による舌下免疫療法を行っている患者を対象に末梢血からヒスタミン遊離率を測定した。2005年治療前から測定しており、2年目のシーズン前のHRTを測定した。

(3)スギ花粉症のTARCの変化：HRT以外の新しいパラメーターの可能性としてTARC(Thymus and activation-regulated chemokin /CCL17)を検討した。スギ花粉症患者と健常者から末梢血を採血し、ELISA法で血清TARC値を測定した。スギ花粉飛散期と非飛散期の変化も検討した。

(4)ヒノキ科花粉症に対するスギ花粉免疫療法の効果：標準化スギ花粉エキスで皮下注射法により免疫療法を3年継続している患者18名を対象に大量飛散(2005年)のスギ・ヒノキ科花粉飛散期の自覚症状と治療満足度をVAS(visual analog scale)100点満点で無記名郵送法アンケート調査した。初期治療を行った患者群からも無記名で同じアンケートを行い、比較した。

C. 結果

(1) (a) プラセボを用いた舌下免疫二重盲検臨床試験では全例で副反応がなく安全に遂行できている。2例で妊娠が判明し中断したが、妊娠経過に影響はでない。本試験のキーオープンは来年度であるため、結果は本年度に解析できない。(b) 実薬のオープン試験も全例副反応なく安全に行えた。2シーズン目である本年度の治療成績は年度末をばさんでのスギ花粉飛散期となるために解析できていない。初年度の成績は、スギ花粉飛散が増えると臨床症状が出現するが、服薬

が少なく良好な結果であった。しかし、ヒノキ科花粉飛散期はスギ花粉飛散期に比べて効果が弱まり、QOLが悪化した。(c)小児の舌下免疫療法は、全例安全に増量し維持期を迎えている。年度末もスギ花粉飛散期であるので最終臨床成績はでていないが、一部で自覚症状が極めて抑えられている。

(2)HRTの結果も、二重盲検のキーオープンがされていないので、解析は次年度となる。実薬かプラセボかは不明だが、一部で強い抑制例も見受けられた。

(3)スギ花粉症患者の血清 TARC は、花粉非飛散期 157pg/ml から飛散期 204pg/ml と上昇した。しかし、上昇した花粉飛散期でも健常者と有意差がなく、アトピー性皮膚炎でみられるような大きな変化はみられなかった。

(4)VAS法での自覚症状の比較では、スギ花粉飛散期にはくしゃみ、鼻水、眼のかゆみで有意に免疫療法が良好であった。ヒノキ科花粉飛散期にはその有意差がなくなっていた。ヒノキ科花粉症には効果が低いと考えられたが、薬物治療と同程度の効果は認められた。治療の満足度は免疫療法で高かった。

D. 考察

舌下免疫療法はスギ花粉症に期待が高い治療であり、成人・小児ともに安全に施行できている。スギ花粉症飛散期の臨床効果は全例に良好とはいえず、スギ花粉飛散数により症状も出現するが、併用する薬剤の使用が少なくすむと考えられる。スギ花粉飛散期の臨床症状の効果に比べヒノキ科花粉症への効果については疑問が残り、QOL調査でもヒノキ科花粉飛散期で悪化していた。今後のヒノキ科花粉症への対応が問題点としてあげられる。免疫療法の治療効果を推測するバイオマーカーの検討が期待されるが、血清 TARC は花粉症の良い指標にはなりにくいと考えられた。この原因には、アトピー性皮膚炎のように全身に症状がない花粉症では血清では血清 TARC で大きな変化がでにくいことが考えられた。今後は高感度抗体を用いて鼻粘膜上皮での TARC の検討を考えたい。HRT は二重盲検のキーオープンを待つて解析したい。舌下免疫が2年目以降に効果があるとされているので、引き続き治療を継続して検討を加えた、小児の検討をさらに加えていきたいと考えている。

E. 結論

スギ花粉皮下免疫療法は、成人・小児ともに安全に行っている。オープン試験での臨床効果もよく、特に使用薬剤が少ないことがあげられる。しかし、スギ花粉飛散期で良好であるのに比べヒノキ科花粉飛散期では効果が落ちていた。皮下法の免疫療法でも同様であった。西日本でのヒノキ科花粉は増加の一途であり、ヒ

ノキ科花粉症の抗原エキスの開発などの対応が課題となり得る。

舌下免疫二重盲検試験のキーオープンされていないので全体像の結論は翌年度となる。

F. 今後の研究展開

1) 2005年12月に開始した舌下免疫療法二重盲検試験を継続して行い、ヒスタミン遊離試験も検討を続ける。キーオープンとともに治療によるヒスタミン遊離率の変化と症状の相関を解析する。

2) 小児スギ花粉症の舌下免疫療法を継続し、安全性と有効性を検討する。舌下免疫療法は小児で特に期待される治療法であり、安全性の確認後に例数を増やして検討したい。

3) TARC はスギ花粉症の血清では劇的な変化はなかったが、その値は花粉飛散期に上昇していたので、新しく開発された高感度抗体を用いて鼻粘膜上皮の TARC 定量を検討する。

4) 皮下免疫療法および舌下免疫療法の患者血清で、スギ花粉飛散期とヒノキ科花粉飛散期の検討を行う。症状および QOL の変化を検討する。また、両時期の患者から血液採取し、サイトカインの変化等を検討する。

G. 研究発表

1. 学会発表

湯田厚司：小児アレルギー性鼻炎の病態。JOHNS 23, 153-156, 2007.

湯田厚司：抗ヒスタミン薬を使うときのコツ 小児アレルギーシリーズ 花粉症と周辺アレルギー疾患 斎藤博久監修 pp58-63, 診断と治療社 東京 2007.
佐々木康二, 三品朋子, 湯田厚司, 他：スギ花粉における秋の気象条件と花粉飛散の影響。東海花粉症誌 17, 59-63, 2006.

湯田厚司, 間島雄一, 島田博匡, 他：三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉飛散結果と2006年飛散予想。東海花粉症誌 17, 28-33, 2006.

湯田厚司：One airway, one disease とアレルギー性鼻炎治療。日気食会誌 57, 175-180, 2006.

Naota H, Miyahara Y, Yuta A, et al. Generation of peptide-specific CD8+ T cells by phytohemagglutinin-stimulated antigen-mRNA-transduced CD4+ T cells. J Immunol Methods. 314:54-66, 2006.

2. 学会発表

Tomoko Mishina, Atsushi Yuta, Ayumi Suzuki, et al. Clinical effects of sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis—results of the first trial year-. 11th Asian Research Symposium in Rhinology (Seoul, Korea) 2006. 12.

Ayumi Suzuki, Atsushi Yuta, Tomoko Mishina, et al. The effects of immunotherapy by Japanese Cedar pollen for Cypress pollinosis. 11th Asian Research Symposium in Rhinology (Seoul, Korea) 2006. 12.

Atsushi Yuta, Reiko Hattori, Yasuo sakakura , et al. The effects of anti-allergic drugs on histamine release from basophils. 11th Asian Research Symposium in Rhinology (Seoul, Korea) 2006. 12.

湯田厚司 アレルギー検査法の進歩ーヒスタミン遊離試験を中心にー 第 18 回日本アレルギー学会春期臨床大会教育セミナー. 2006.6.

耳鼻咽喉科からみた One airway, one disease 第 68 回耳鼻咽喉科臨床学会ランチョンセミナー. 2006.6.

湯田厚司, 坂井田寛, 服部玲子, 他: 秋のスギ花粉飛散と気象条件のスギ花粉症への影響ー 第 18 回日本アレルギー学会春期臨床大会 2006.6.

湯田厚司 服部玲子 間島雄一 免疫(減感作)療法の全身副反応例での末梢血好塩基球含有ヒスタミン量とヒスタミン遊離の変化. 第 56 回日本アレルギー学会総会. 2006.11.

湯田厚司 小児副鼻腔炎の治療戦略ーアレルギー合併例の対応ー. 第 45 回日本鼻科学会総会 2006.9.

鈴木あゆ美, 湯田厚司, 三品朋子, 他: スギ花粉症の免疫療法のヒノキ科花粉症に対する効果. 第 45 回日本鼻科学会総会 2006.9.

湯田厚司 服部玲子 間島雄一 免疫(減感作)療法の全身副反応例での末梢血好塩基球含有ヒスタミン量とヒスタミン遊離の変化. 第 45 回日本鼻科学会総会 2006.9.

三品朋子, 湯田厚司, 鈴木あゆ美, 他: スギ花粉症に対する舌下免疫療法の初年度臨床症状と QOL 調査. 第 45 回日本鼻科学会総会 2006.9.

湯田厚司 服部玲子 宮本由起子 間島雄一 スギ花粉症に対する舌下免疫療法 第 127 回日本耳鼻咽喉科学会東海地方部会連合講演会 2006.12.

湯田厚司, 宮本由起子, 服部玲子, 他: スギ花粉症の免疫療法におけるスギおよびヒノキ科花粉飛散期の治療効果第 126 回日本耳鼻咽喉科学会東海地方部会連合講演会 2006.9.

湯田厚司, 鈴木あゆ美, 三品朋子, 他スギ花粉症の新免疫療法・舌下免疫療法. 第 33 回東海花粉症研究会 2006.12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）
研究報告書

スギ花粉症に対するレーザー手術のQOLと越年効果

分担研究者 久保伸夫 関西医科大学男山病院耳鼻咽喉科助教授

論文要旨

本研究の目的は、これまで通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性はある程度確立されている炭酸ガスレーザーやアルゴンプラズマ凝固装置による下鼻甲介粘膜蒸散術の、スギ花粉症に対する有効性をQOLと越年効果の点から検討することである。昨年度本補助金により、通年性アレルギー性鼻炎64例、スギ花粉症115例に対してアルゴンプラズマ凝固療法（以下APC）の長期間の有効率の変化を検討した。本年度補助金ではすでに通年性アレルギー性鼻炎に対する短期的長期的有効性の確立している炭酸ガスレーザーによる季節前下鼻甲介粘膜蒸散術のスギ・ヒノキ花粉症への有効性を検討した。患者アンケートによる有効率の検討では、関西地方における花粉飛散数がスギ花粉ヒノキ花粉ともに少なかった2004年度は著効67%、有効21%、無効12%であった。スギ花粉ヒノキ花粉ともに大量飛散年であった2005年度には著効29%、有効45%、無効26%であった。スギ花粉飛散は少量であったが、ヒノキ花粉は平年並みに飛散して2006年度は著効62%、有効22%、無効16%であった。また、JRQLQによる患者のQOL評価では、総括的状态の評価において、いずれの年度においても同時期に点鼻ステロイド薬による初期治療を行った患者群と同程度であった。この結果は2000年度に我々が症状スコアを用いて行った評価と同様であった。患者アンケートによる越年効果の評価では、前年度のAPCによる検討と同様に大量飛散年の2005年には明らかでなかったが、2004年と2006年には約半数で認められ、花粉飛散数に影響されたと思われる。9-10月に行った季節外の抗原誘発試験による越年効果の評価では明らかな越年効果はみられなかった。以上より、レーザー治療の有効性はスギ抗原飛散量に大きく影響を受ける。QOL評価での有効性は点鼻ステロイドと同程度であった。花粉量が平年並みの年では越年効果は期待できないと考えられた。カモガヤ花粉症を合併したスギ花粉症では8例中5例でカモガヤ花粉飛散終了までレーザー治療の効果は持続したことから、下鼻甲介粘膜蒸散術の花粉症への効果は10ヶ月未満6ヶ月以上持続すると思われた。

A. 研究目的

保存的治療に反応しない通年性アレルギー性鼻炎に対するレーザー治療は1983年我々が初めて報告した治療であり、その有効性は確立されてきている2)。これまでの通年性アレルギー性鼻炎症例への検討からは、本治療は重症症例への効果は不十分だが中等症例への有効性は高かった。症状別評価では鼻閉に対する長期成績に優れ、7年成績56%であった。また1年以上有効であった症例への再照射は同程度の期間有効であった。従って、薬物療法や免疫療法との比較においても、患者数の最も多い中等症鼻閉型の症例に関しては時間的経済的費用対効果に優れた治療といえた。また炭酸ガスレーザーと同様の作用機序をもつアルゴンプラズマ凝固装置によるアレルギー性鼻炎の外科的治療の有効性を報告されてきている3) 4) 5)。我々も昨年度の本補助金によって通年性アレルギーに対する同装置のQOL評価とアンケートによる有効性を、花粉症への有効性と越年効果とともに検討した。一方、レーザーによる花粉症治療は、十分な臨床研究のないまま、現在多くの耳鼻咽喉科医療施設で行われ、マスコミにも頻繁にとりあげられている。時間的空間的に変動する花粉飛散量に伴って重症度も変動する花粉症に対する治療有効性の検討は同一施設同一時期に行う必要

があり、小児の薬物療法など臨床試験のほとんどないままに、データのとりやすい通年性アレルギーの有効性を根拠に行われている治療も多い。さらに手術療法の場合は同一術者が同一装置を用いて行わねばならず一層の困難を伴い、これまで我々の点鼻ステロイド薬との比較試験以外無く、さらに越年効果はこれまでに検討されていない。本年度は炭酸ガスレーザーによる下鼻甲介粘膜表面の蒸散手術の花粉症に対する有効性を症状とQOLから評価し、越年効果をアンケートと季節外の抗原誘発検査から検討した。

B. 対象と方法

中等症以上のスギ花粉症患者を対象に、毎年11月中旬から翌年1月中旬までの間に炭酸ガスレーザーによる下鼻甲介表面蒸散術を施行した、そのうち、少なくとも5月まで経過の観察ができた2003-2004年度は14名、2004-2005年度は23名、2005-2006年度は20名が評価対象となった。通年性アレルギーに対しては通常は週1回連続3-5週間の分割照射を行っているが、今回の検討では単回照射での評価を行った。

このうち、10名は3年連続してレーザー照射を行った。

方法は局所麻酔剤と血管収縮剤を等量混合した液に浸したガーゼにて鼻粘膜を30分表面麻酔し、炭酸ガス

レーザー装置(モリタ社製)を用いて出力3.0ワットで下鼻甲介粘膜を可及的広範囲に焼灼した。両側鼻粘膜への治療時間は約5分でガーゼタンポンは挿入せず全例同様の手技で治療は終了した。

スギ花粉症への治療効果への評価は、花粉日記から奥田の分類により symptom score を、薬物併用例では symptom medication score で行った。それ以外にシーズンを通しての評価をアンケートした。アンケート調査により花粉シーズン中ほとんど症状がなかったものを著効、シーズン中たまに症状があったが薬を悪い時のみ服用して調子がよかったものを有効、薬を併用し調子がよかったものをやや有効、薬を併用しても症状があったが生活に支障はなかったものを無効1、いつものシーズンと変わりなく生活に支障があり苦痛であったものを無効2とした。QOLの評価はJRQLQによって最も重症であった日の症状別領域別スコアによって行った。抗原誘発試験は2003年11月にレーザー照射を施行した症例に対し照射前、照射1ヶ月後、翌年および翌々年10月に行った。スギ標準化抗原エキス(トリイ)原液0.1mlを抗原ディスク(トリイ)に浸し、両側下鼻甲介に置き、症状を誘発させた。くしゃみは回数、鼻汁は重量、鼻閉は音響鼻腔通気度(オーチコン社)を用いて下鼻甲介後端までの鼻腔容積の両側の和の誘発前値および、誘発前値と誘発15分後の変化率にて評価した。照射前の誘発で3症状が誘発できなかった症例ではその後の評価を行わなかった。越年効果を評価できた症例は8例であった。

C. 結果

① アンケート結果

レーザー照射を行った同年度の患者アンケートによる有効率の検討では、関西地方における花粉飛散数がスギ花粉ヒノキ花粉ともに少なかった2004年度は著効67%、有効21%、無効12%であった。スギ花粉ヒノキ花粉ともに大量飛散年であった2005年度には著効29%、有効45%、無効26%であった。スギ花粉飛散は少量であったが、ヒノキ花粉は平年並みに飛散して2006年度は著効62%、有効22%、無効16%であった。

花粉飛散によって有効率は大きく変化した。毎年レーザー照射している10名に関する有効率は2005年度でも著効50%、有効30%、無効20%であったが、奏効例のみが再診している可能性がある。

② QOL 評価

JRQLQを用いて、同時期に点鼻ステロイド(フルチカゾン)の初期投与を行ったスギ花粉症患者群との比較では、2004年度と2006年度では総括的狀態、眼症状を含む症状別スコア、臓器別スコアでも両群間に有意差はなかった。2005年度は総括的狀態と症状別

スコアでは有意差はなかったが、屋外活動ではフルチカゾン群が、睡眠ではレーザー群が有意にまさっていた。

③ 季節外抗原誘発検査

照射後1ヶ月目の2003年12月の季節外抗原誘発試験の結果では照射前抗原誘発試験結果に比較して8例全症例で症状が改善していた。くしゃみ回数では術前 5.5 ± 4.7 が術後 2.5 ± 2.6 、鼻汁重量(g)は術前 7.2 ± 6.2 が術後 2.3 ± 1.3 、音響鼻腔通気度計による両側鼻腔容積の誘発後変化率(%)は術前 240 ± 124 が術後 33 ± 25 であった。いずれも有意の改善されていた。誘発前の鼻腔容積は術前 23.2 ± 16.4 、術後 23.6 ± 14.7 であった。炭酸ガスレーザー下鼻甲介粘膜蒸散術のものには粘膜の減量効果はなく、抗原刺激に対する反応性の低下が作用機序と思われた。この結果は通年性アレルギーに関する我々の検討と同様であった²⁾。花粉飛散時期の最も症状が強かった時点での Symptom medication score の比較では2004年度 3.2 ± 1.7 、2005年度 5.2 ± 2.6 、2006年度 2.2 ± 1.1 (8例中3例では明らかな鼻症状は認められなかった)であり、飛散量に影響された。季節外抗原誘発試験では2004年10月では8例中4例で照射前の症状が誘発された。2005年度は8例中4例で、逆に誘発症状が増悪した。2005年度の大量飛散により例年に較べ同時期のスギ花粉抗体価が高かったのかもしれない。2006年度では2例で症状が誘発されなかった。くしゃみ誘発回数は、2003年(術前) 5.5 ± 4.7 、2004年度 3.2 ± 2.4 、2005年 6.5 ± 7.2 、2006年度 6.7 ± 5.7 であった。一方、鼻汁誘発量は、2003年(術前) 7.2 ± 6.2 、2004年度 5.3 ± 4.9 、2005年 8.9 ± 7.9 、2006年度 7.2 ± 6.5 であり、鼻腔容積の変化率(%)は、2003年(術前) 240 ± 124 、2004年度 176 ± 129 、2005年 242 ± 212 、2006年度 217 ± 146 であった。以上より、炭酸ガスレーザーによる下鼻甲介粘膜蒸散術のスギ・ヒノキ花粉症に対する有効性は1年未満であると思われた。しかし、2005年度のスギ・ヒノキ花粉大量飛散が、同年秋の季節外抗原誘発時の血中スギ抗体価を上昇させている可能性があり、改めて検討する必要がある。

D. 考察

通年性アレルギー性鼻炎に対する炭酸ガスレーザーの重症度改善率は我々の検討では照射後1ヵ月で78%、2年で76%であり1)、昨年度の本研究で行ったAPCの検討では長期成績において、ややレーザーより劣った。我々は炭酸ガスレーザーとAPCの主な作用機序は扁平上皮化生、上皮下層の癭痕組織形成と述べている6)。その点、電気凝固やトリクロール酢酸などによる鼻粘膜表面処理では蛋白変性、炭化、壊死組織を伴うためマクロファージの浸潤が強く、癭痕組織形成も