

Figure 3. Detailed variations in pollen concentration with time at Akita as measured with a Burkard sampler and a KH3000 and Shinyei counter for a low-concentration region (A) and a high-concentration (B) region. The error bars of the Burkard series represent statistical uncertainty, which arises from statistical fluctuations in the pollen counts and were estimated as the square root of the counted pollen grains. (Note that the values of the error bars in section B are too small compared with the extent of the y-axis to be represented.)

existence of instrumental errors. For concentration in the 0 to 50 grains/m³, the error of the Shinyei counter is as large as the measured concentration, indicating that data collected with this counter should be used for concentrations larger than 50 grains/m³.

DISCUSSION

A side-by-side comparison conducted at 2 different sites between reference samplers and automatic pollen counters revealed some weaknesses of the investigated counters in the areas of pollen discrimination, minimum measurable concentration, and calibration. These imperfections rooted in the design of the investigated automatic counters directly affect the accuracy of the measured pollen concentration and limit their applications. Apart from changes in counter design, which fall outside the scope of this report, we would like to point out a possible area of improvement. Because the 2 investigated automatic counters have been found to exhibit different characteristics in their ability to discriminate pollen from other particles, combining observations of both counters to filter out false peaks should lead to some improvements in the accuracy of these pollen counters when used simulta-

neously. Also some recommendations when setting up pollen counters in weather shelters (commonly used to protect instruments from sunshine and precipitation) may be useful. When operating a counter in weather shelter, the air should be sampled outside the shelter through a channel like the ones of the KH3000 or the NTT-Shinyei counters. Sampling inside the shelter could result in measurement errors, because pollen grains that are inevitably deposited inside the shelter are likely to be reemitted at a later time.

Pollen discrimination problems and calibration inaccuracies greatly hamper the use of automatic pollen counter data in a pollen forecasting system and should be addressed. The minimum measurable concentration of the investigated counters was found to be approximately 50 grains/m³, a concentration that may be too high to provide useful information to patients with allergy. The value of the minimum concentration to be monitored in a pollen information system has to be debated and agreed on by the allergy community. For the automatic pollen counters to be successfully integrated in a pollen monitoring network, further developments in the pointed areas have to be made.

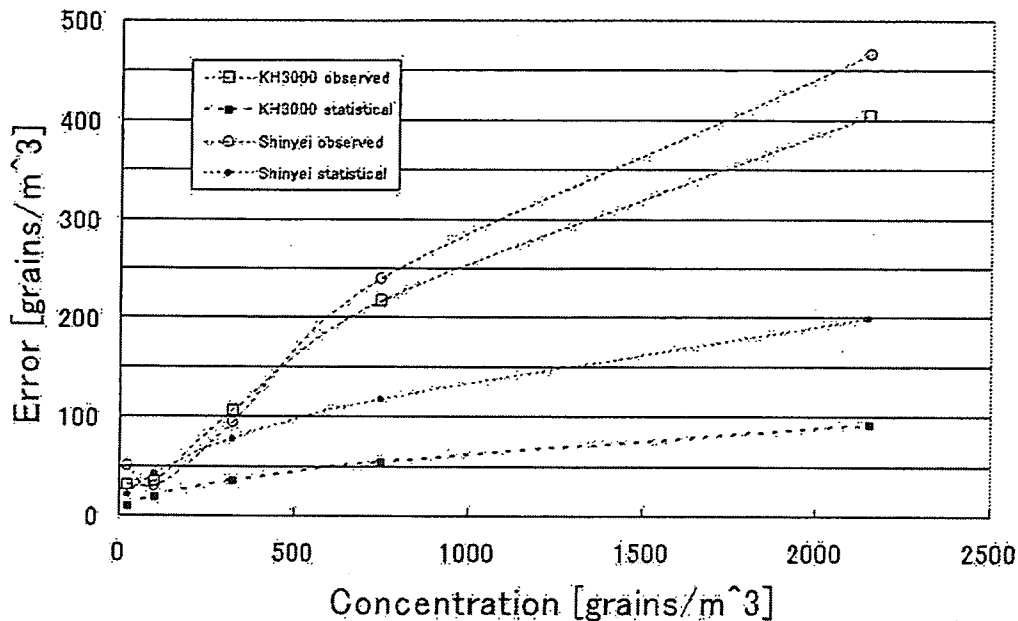


Figure 4. Error analysis of automatic pollen counters performed on the Akita dataset. Absolute errors are computed between the concentrations measured with the Burkard reference sampler and the automatic counters. The 2-hour average concentrations were used and errors computed in the following bins: 0 to 50, 50 to 150, 150 to 500, 500 to 1,000, and more than 1,000 grains/m³.

REFERENCES

- Bousquet J, Van Cawenberge P, Klaltaev N; ARIA Workshop Group, World Health Organization. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(suppl 5):S147-S334.
- Ford-Lloyd BV. Transgene risk is not too low to be tested. *Nature*. 1998;394:715.
- Jarosz N, Loubet B, Durand B, Foueillassar X, Hubert L. Variation in maize pollen emission and deposition in relation to microclimate. *Environ Sci Technol*. 2005;39:4377-4384.
- Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, Ishiyama Y, Kushibiki E. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy*. 1987;58:265-270.
- Kawashima S, Takahashi Y. Modeling and simulation of mesoscale dispersion processes for airborne cedar pollen. *Grana*. 1995;34:142-150.
- Delaunay J-J, Fedra K, Kubat M. Cedar pollen forecasting in the Kanto region. *Arch Complex Environ Stud*. 2002;14(34):59-64.
- Delaunay J-J, Seymour C, Fouillet V. Investigation of short-range pollen forecasting. *Physical Rev*. 2004;E70:066214.
- Yamato Corporation Japanese patent No. 10-318908. Yamato Corp, Yokosuka, Japan; 1988.
- Pollen grain-counting method and pollen grain counter. Patent No. 6,594,001. Hamamatsu, Japan: Kowa Corporation; July 15, 2003.
- Shoji M, Katoh T. Development of automatic pollen monitor and its performance [in Japanese]. Tokyo: The Institute of Electrical Engineers of Japan, Micromachine and Sensor System Workshop; 2003. MSS-03-34:31-34.
- Iwai T, Nakagawa T, Okumura S. A pollen sensor using light scattering. In: Proceedings of the Seventh International Congress on Optical Particle Characterization; August 1-5, 2004; Kyoto, Japan.

Requests for reprints should be addressed to:
 Jean-Jacques Delaunay, PhD
 Department of Mechanical Engineering
 The University of Tokyo School of Engineering
 Room 2-7-73D3
 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku
 Tokyo 113-8656
 E-mail: jean@mech.t.u-tokyo.ac.jp

小児の花粉症

岡本美孝*

キーワード 小児花粉症の現状 長期経過 小児花粉症患者の診察

はじめに

従来、花粉症は若い成人、かつ女性に発症が多いとされ、小児での発症は比較的少ないとされていた。しかし、最近では花粉症患者の増加だけではなく、小児での発症の増加も問題となっている。2004～2007年に厚生労働科学研究「小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究」¹⁾で行った検討も含め、小児花粉症の現状、臨床の特徴、治療についてまとめてみた。

I. 現状

花粉症の現状調査に当たっては、保護者へのアンケート調査のみでは通常、非常に高い割合で false positive を生じてしまう²⁾。これは正常者でも軽い鼻症状を有すること、スギ花粉飛散の時期は急性上気道炎罹患も多い時期で、それぞれの鑑別が容易ではないことが関係する。精度の高い調査に当たっては、少なくとも IgE 抗体検査は必須である。ただし、特に小児から血液検査についての協力、保護者への同意を得ることは容易ではなく、調査はほとんど行われていない。

そこで、地区教育委員会の了解、校長、養護教員の賛同を、地区の診療所、学校医の方のご

協力を得て、2005年のスギ花粉飛散が終了した6月に、首都圏の3か所と、秋田県内の2か所、計5か所の小学校でアレルギー性鼻炎のアンケート調査、血中特異的 IgE 抗体検査を行った(秋田県内は秋田大学耳鼻科が担当)。いずれも農村部で転入生が少なく、そこで生まれ育った児童が多く通う地区の7小学校を選び、可能なら全校生徒を対象に、難しい場合には4、5年生の全員を対象に行った。

その結果、ハウスダストに対する感作率はいずれの地域も50%前後であったが、スギ花粉に対する感作率は年間のスギ花粉飛散数による影響を受け、飛散が非常に少ない秋田県沿岸部では、23%程度の感作率であった。花粉飛散数が増加すると感作率は増加する傾向がみられたが、ある程度の飛散数になると感作率は60%に達し、ほぼプラトーとなった(図1)³⁾。特に全校生徒を対象に調査を行うことができた山梨県の花粉飛散の多い地域(南部町)と少ない地域(北杜市)のそれぞれ2つの小学校での調査結果を以下に示す。2つの地域での花粉飛散は、ダーラム法を用い1998～2003年の平均で6,700個/cm²/シーズンと2,200個/cm²/シーズンであり、3倍の違いがみられていた。4校の総生徒数は485名で、このうちアンケート同意率は97%、採血同意率は68%であった。採血不同意者のなかにはすでに検査を受け通院中の児童もあり、アンケート結果から採血同意者、不同意者で有症率に有意差は認めなかったことから、採血の有無により大きなバイアスはかかっていないと考えられた。また、2つの地域で

*おかもと・よしたか：千葉大学大学院医学研究院教授(耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学)。昭和59年秋田大学大学院修了。主研究領域/頭頸部腫瘍、上気道の免疫、アレルギー。

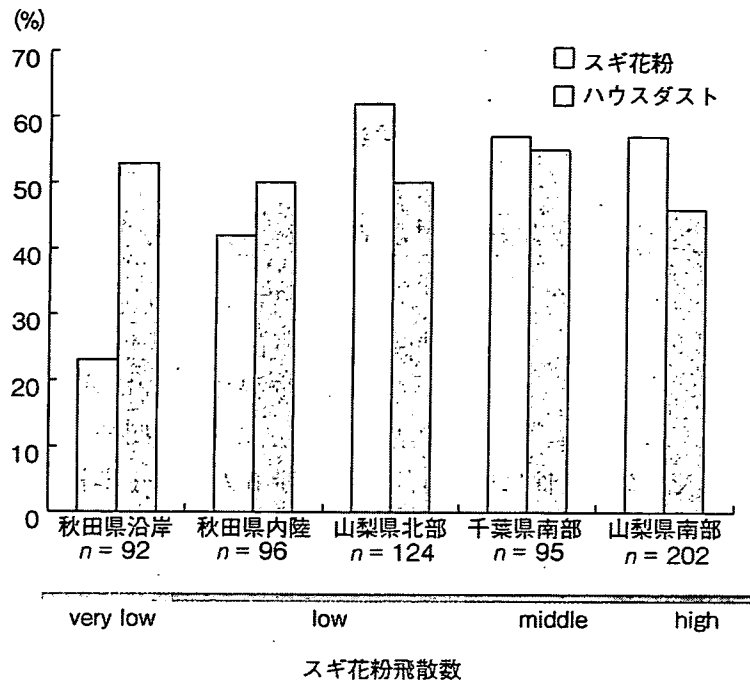


図1 各地域の小学生のスギ花粉, ハウスダストに対する感作率(2005年)
5地点7小学校での全校生徒(山梨),あるいは4,5年生全員を対象にした調査。
(岡本美孝:耳鼻咽喉科専門医通信 2006;89:11-12より引用)

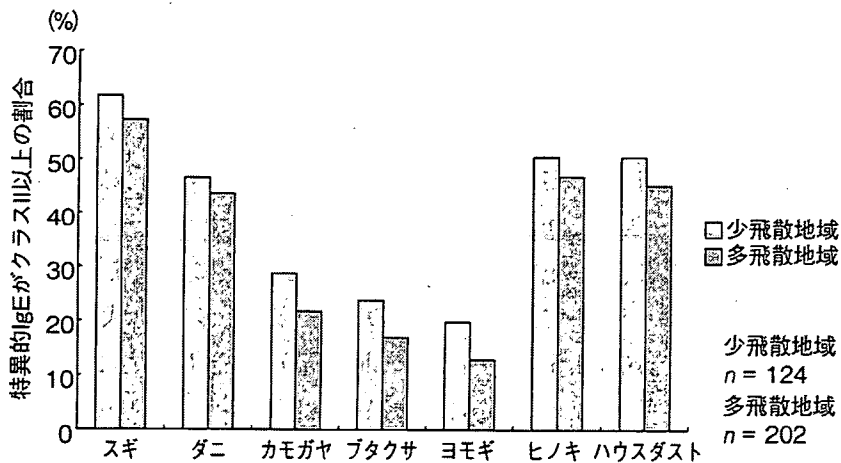


図2 代表的アレルゲンに対する小学生の感作率
花粉飛散数の異なる2地域での各種抗原感作率 (IgE陽性率) の比較/山梨県北杜市
および南部町の4小学校での全校生対象調査。
[岡本美孝編:上気道アレルギー疾患研究—最近の進歩から (別冊 医のあゆみ)。医歯薬出版, 2007より引用]

男女数に差は認めなかった。

図2は, これらの地区の小学生の代表的アレルゲンに対する感作率を示すが, スギは約60%, ダニ50%弱と高く, そのほかヒノキ

50%, カモガヤ25%, ブタクサ20%, ヨモギ18%といった感作率がみられた。スギ花粉感作者のうち, スギ花粉飛散時期に一致して鼻症状ならびに眼症状を訴える児童の割合, すなわち

発症率は47%にみられた。また、スギ花粉感作児童のうち重複感作は、ダニに60%、カモガヤに40%みられた。また、全IgE値も重複感作例では単独感作例に比較して高値を示している。このように小学生のアレルゲンに対する感作率、発症率は高い結果であった。

一方、図1のスギ花粉飛散が比較的多い千葉県南部の丸山町(現南房総市)では、同一中学校(1,2年生)を対象にしたアンケート、ならびにスギ・ヒノキ花粉飛散終了後5~6月の血清中の特異的IgE抗体の検討を12年前から行っており、2005年と2000年、1995年を比較すると、スギをはじめ、いずれの代表的アレルゲンに対する感作率も2000年と比較して2005年では増加を示していた⁴⁾。

小学生未満の年少児での正確なアレルゲン感作率、発症率は不明であるが、千葉大学小児科アレルギー外来に通院中の喘息あるいはアトピー性皮膚炎患児をみると、2歳でスギ花粉に対する感作陽性率は10%を超えている。

II. 長期経過

花粉症も含め、小児アレルギー性鼻炎患者の長期経過を明らかにするため、1970~1995年に千葉大学耳鼻咽喉科アレルギー外来にて治療を受けた成人を含めたアレルギー性鼻炎患者全員に連絡を取り、当科への再受診を依頼した。その結果、177名が再診に応じてくださったが、当時成人で、通年性アレルギー性鼻炎の診断で薬物治療を中心に受けた患者(20名)の当時と比べた現在(平均15年経過)の症状は、改善以上50%、消失15%、当時小児で、通年性アレルギー性鼻炎として薬物治療を受けた群(16名)では改善以上25%、消失0%であった。成人でスギ花粉症と診断され薬物治療を受けた患者(28名)では、現在(平均23年経過)改善以上43%、消失0%、小児スギ花粉症患者(7名)においては現在(平均17年経過)改善以上

29%、消失0%であった。

他方、当時抗原特異的免疫療法を2年以上受けた群では、成人通年性アレルギー性鼻炎患者(21名)で改善以上81%、消失52%、小児通年性アレルギー性鼻炎患者(26名)で改善以上77%、消失8%、成人スギ花粉症患者(48名)で改善以上75%、消失2%、小児スギ花粉症患者(12名)で改善以上67%、消失8%であった。アレルギー検査の結果は皮内テストではハウスダスト、スギ共に数%に陰性化がみられたが、血清ハウスダストIgE抗体は、成人の4例のみ、スギIgE抗体は全例で陽性のままであった。すなわち、小児ハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎、小児スギ花粉症に対して、患者自身の判断で必要に応じて薬物治療を中心に行った群での10~30年の長期経過をみると20~30%程度しか改善がみられておらず、成人と比較して自然改善は不良である。抗原特異的免疫療法の改善以上の割合は小児でも70%前後と高く、効果が治療終了後も長期に持続することが明らかになった。ただし、消失あるいは治療不要の著明改善を示したのは20%程度であった。皮膚テスト、血清中特異的IgE抗体は20年以上の経過をみても陰性化はほとんどなく、また、症状の変化とは関連しなかった¹⁾。

一方、千葉県丸山町では1995年以降、毎年スギ花粉飛散終了後に40歳代以降の人を中心にアレルギー性鼻炎の検診を行っているが(約1,500名参加)、40歳代、50歳代のスギ花粉感作率、発症率は11年間経過をみても低下は明らかではなかった。特に大量スギ花粉飛散がみられた2005年には抗体価は有意に上昇し、それまで感作陽性で未発症だった50歳代、60歳代でも30%前後に発症がみられていた。このことは一旦産生されるようになったIgE抗体は長期に産生が継続することを示し、感作率、発症率が増加している小児では一旦発症すると今後長期にわたり花粉症に苦しみ、また、たとえ現在発症していない感作陽性者も長期に発症

する可能性がある」と危惧される。

Ⅲ. 小児花粉症患者の診察

1. 症状

花粉症は3主徴であるくしゃみ、水様性鼻汁、鼻閉を中心に、そのほか、眼の痒み、喉の違和感、せきなどさまざまな臨床症状を来すが、成人と異なり小児、特に学童以下では訴えを自分でうまく伝えられないことも多い。表情、しぐさなどに対して注意深い観察が必要となる。鼻汁、鼻閉は幼児の場合、鼻をこすために外鼻孔の皮膚炎や鼻出血を起こすこともある。鼻粘膜が、浮腫状に腫脹すると鼻閉塞が起り、次第に固定化し持続性となり、顔しかめぐせ (facial mannerism)、アレルギー性会釈 (allergic salute) などの表情をするようになる。

眼症状では、花粉などの抗原が眼結膜粘膜で抗原抗体反応を起こし、目頭や眼の中が痛痒くなり、発赤、充血、眼やにや流涙が起こる。下眼瞼が紫色、浮腫状になるアレルギー性くま (allergic shiner) となることもある。鼻炎が原因で夜間の睡眠障害を来し、日中の眠気、集中力低下の原因となることも少なくない。

2. 診断

特にスギ花粉飛散期は、急性上気道感染の罹患が多い時期であり、鑑別は容易ではない。花粉症では、①発熱や咽頭痛の出現が少なく、あっても軽症なことが多い、②眼の痒み、充血といった眼症状が高率にみられる、③強弱こそあれ、症状が数週間続く、といった特徴がある。水様性の鼻汁からスメアを取り、ハンセル染色後に検鏡すると (1分間で可能)、通常多くの好酸球が見られ診断に役立つ。

花粉症の児童が急性上気道炎を合併すると、通常鼻症状は増悪するが、この際も増悪が単に花粉症によるのか感染によるのか、鑑別は容易ではない。鼻内は粘膜の発赤を認めることが多い。

表1 抗原回避のための環境整備

ダニ	●二重フィルター付きの掃除機 ●湿度を50%以下に ●寝具をアレルゲンのないカバーで包む ●2週ごとに高温でベッド洗浄 ●木工、皮、プラスチック家財使用
花粉	●花粉数のモニターと飛散が多いときの屋外活動の自制 ●屋外活動後のシャワー使用による頭髮、皮膚からの花粉洗浄 ●花粉曝露を増加させる活動を避ける

3. 治療

医師と保護者とのコミュニケーションが大切になる。小学校高学年以上では患児との良好なコミュニケーションで定期的な受診の必要性を自覚してもらい、納得を得るよう努力しなければならない。

(1) 抗原回避

花粉曝露を減らすことができれば症状の改善、消失を期待できるので、その指導は重要であろう。抗原回避のための環境整備を表1にまとめる。小児では花粉が飛散していても外で遊ぶことを禁止することは容易ではない。ただ、教室の窓を開けない、服をはたいて、付いた花粉を落として教室に入るように指導するなど学校の配慮は重要であろう。

(2) 薬物治療

薬物治療は原則として成人に準ずるが、小児適用の認められているアレルギー性鼻炎治療薬は少なく、また、小児用剤型をもつものでも、喘息では認められていてもアレルギー性鼻炎に適用のない薬剤もある。アレルギー性鼻炎治療薬の投与量は、小～中学生は成人の半量が基準となる。抗ヒスタミン薬の中枢抑制性副作用は成人と比較して少なく、逆に興奮の状態を誘発することもある。

局所への薬物スプレーは、喘息ほど難しくないが、時に親の助けが必要であり、鼻をかませた後行う。点鼻用血管収縮薬は、小児に対して

は倍量希釈して用いないと、傾眠、振戦、心悸を起こすことがあるので注意を要する。鼻噴霧用ステロイド薬は、通常量の使用では全身的副作用がほとんどみられないが、漫然とした使用は避ける。喘息合併児では吸入ステロイドとの長期併用には注意が必要であり、また小児では副鼻腔炎の合併も多く、マクロライド系薬などが他院で処方されていることもあり併用薬に注意する。

(3) 抗原特異的免疫療法（減感作療法）

現在、アレルギー性鼻炎を治癒させることのできる可能性をもつ唯一の治療法である。特異的免疫療法は6歳以上に行われるが、喘息合併例には発作を誘発することもあり、投与抗原量の調節を慎重に行う必要がある。現行の皮下注射による免疫療法は、2年以上にわたり50回以上の通院が必要であること、また、まれとはいえアナフィラキシーなど重篤な副作用の発現がみられることなど、患児への負担が大きい。

欧州では皮下注射に代わって舌下投与による方法が重篤な副作用を回避する方法として認められている。小児スギ花粉症およびハウスダスト通年性アレルギー性鼻炎患児を対象に舌下免疫療法の有効性、安全性を検討するための小児ボランティア患者64名に1～1年半のオープン試験を行ったが、重篤な有害事象は認めず、症状改善例もあり有効性が期待された。現在、二重盲検試験を実施しており、成人での検討も含めて舌下投与方法の普及が期待される¹⁾。

(4) 手術療法

小児に対する手術的治療法は確立されていないが、鼻ポリープ、高度の鼻中隔彎曲症は学童

では考慮されるが適応は限られる。花粉症に対するレーザー治療は効果の持続が一般的には短く、小児への適応は少ない。

おわりに

わが国特有ともいえるスギ花粉症であるが、スギ花粉に対する感作率、発症率の上昇は小児から中・高年まで広い年齢層でみられ、花粉の大量飛散年はこの傾向を助長する。小児ではスギ花粉に対する感作率は60%、発症率も40%を超えており、増加が顕著である。しかし、花粉飛散数の異なる地域で育った児童の調査結果から、花粉飛散数のみでなく、児童の「体質」の変化に及ぼす他因子の関与が想定される。小児では、重複感作の割合も高く、小児スギ花粉感作陽性者のダニ重複感作は80%に達している。

このように増加している花粉症に対し、抗原曝露の回避の検討と共に「体質改善」を目的とした予防法やワクチン開発などの根本的対応が望まれる。

..... 文 献

- 1) 岡本美孝他：小児アレルギー性鼻炎の成人への移行を阻止するための治療法の確立に関する研究。平成18年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業報告書。
- 2) 岡本美孝，米倉修二，大川 徹他：小児アレルギー性鼻炎の疫学調査の問題点。小児耳鼻 2006；27：62-66。
- 3) 岡本美孝：小児アレルギー性鼻炎の成人への移行とその阻止。耳鼻咽喉科専門医通信 2006；89：11-12。
- 4) 岡本美孝：アレルギー性鼻炎の疫学—2005年の調査から。岡本美孝編，上気道アレルギー疾患研究—最近の進歩から（別冊 医のあゆみ）。医歯薬出版，東京，2007。

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

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 スギ花粉症に対する経年的な舌下免疫療法と丸山ワクチン免疫療法の臨床研究

主任研究者 大久保公裕 日本医科大学耳鼻咽喉科

研究要旨

花粉症を含むアレルギー性鼻炎は日本では有病率が高く、罹患しても仕事を休めないなど Quality of Life(QOL)が著しく低下する疾患である。2003 年から 2005 年の花粉症の QOL を JRQLQ を用いた街頭アンケートにより検討した。東京では 2003 年は平年、2004 年は少量、2005 年は大量花粉飛散年であった。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。また 2006 年には花粉症の鼻と眼以外の症状を日本標準アレルギー性鼻炎 QOL 調査票 No2 で調査し、口がかわく、皮膚が痒くなる、口が痒いなどの症状が有意に低下することが判明した。さらに皮膚が痒い、イビキをかくの症状は男女差があることが判明した。抗原特異的免疫療法は期間も長く、アナフィラキシーの危険もあるため、頻用されない治療法である。より短期にしかも副作用を減じた根治的治療法が望まれる。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 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。2006 年からは経年的な舌下免疫療法の RCT を評価した。1 年目の効果はやはり 2005 年時と同じく QOL の悪化を抑制した、しかし 2 年目はプラセボと差がなかった。

さらに日本独自のアジュバントである丸山ワクチンを使用し、抗原特異的免疫療法の効果を増強する方法を考案し、基礎実験と人への臨床試験日本で初めて行った。しかし実験動物での感作と同時期の投与では Th1 誘導を認めることが出来なかった。次に花粉症患者へ丸山ワクチンを用いた皮下注射によるアジュバント抗原特異的免疫療法検討を検討したが、これはまだ結果が出ていない。今後さらに治癒的な免疫療法を追求する。

A. 研究目的

スギ花粉症の有病率は、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。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 について比較し、リアルタイムモニターの飛散花粉量との相関を検討する。また花粉症では眼や鼻の症状に加え多彩な症状が出現することが知られている。今回、我々は 2006 年花粉症シーズンにおける鼻眼以外の症状を調査検討した。

アレルギー疾患の治療においては現在、一般臨床医で多く行われている薬物療法が主体をなしている。薬物療法は対症療法であり、症状の軽快のみで治療を導くことはできない。アレルギー反応そのものを起きにくくするという視点に立てば、唯一根治的治療と認識されているのはアレルギー免疫療法のみである。つまり、アレルギーの感作にかかわる誘導相に治療効果が作用する。1911 年に Noon L が lancet にイネ科花粉症に報告して以来の治療法であり二重盲検比較試験でも臨床

効果が確立されている。しかし皮下注射の方法論は現状でも当時のそのままであり、進歩が少なかった。このため我々の研究班では根治的免疫療法の臨床応用を目標としてスギ花粉症患者に対する舌下免疫療法の応用を行ってきた。2005 年の評価は日本で初めてのスギ花粉症に対する舌下免疫療法の効果であり、翌年からは 2 年のプラセボ対照二重盲検比較試験であり 2006 年、2007 年の経年的な効果を検証した。免疫療法は T 細胞への効果発現機序が考えられており、Th2 の抑制と Th1 の誘導が主たる目標となる。T Th1 の誘導として我々は今回、丸山ワクチンの市販品であるアンサ 20 を用いて動物実験を行い、実際に Th1 誘導の指標として好酸球を減少させたかどうか、検討した。さらに丸山ワクチンを使用し、抗原と組み合わせた免疫療法の試験を少人数ではあるが、倫理委員会の承認を受けて検討した。

B. 方法

①2003 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。毎年 200 症例の QOL を集積し、その年度の比較を行った。

②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。

③2006年は街頭アンケートで花粉症における鼻眼症状以外の症状の有症率を検討した。日本アレルギー性鼻炎QOL標準調査票(JRQLQ No. 2鼻眼以外の症状)を用いた。

④スギ花粉症に対する舌下免疫療法を多施設二重盲検比較試験(RCT)を行い、2005年の花粉飛散季節中に治療効果を検証した。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。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。

⑤経年的舌下免疫療法もRCTで行われ、2006年(109名)と2007年(93名)の効果について検討した。舌下免疫療法の方法は1年目までは2005年と同じで季節中まで1週間に1回の維持量2000JAU/mlを20滴あり、季節後から2年目の季節まで2週間に1回の投与として行った。評価はアレルギー日記とJRQLQによるQOLの評価を行った。

⑥BALB/cマウスの皮下にスギ花粉抗原を5回投与し、その後腹腔内投与を行う。抗原皮下投与の間にアンサ20を皮下投与した。腹腔誘発後に腹腔に増加する好酸球数を検討し、Th2細胞の抑制を検討した。

⑦アジュバント免疫療法の試験はランダム化プラセボ対照比較試験でプラセボ群と丸山ワクチン単独群、丸山ワクチンと抗原の混合群の3群で各群として4症例を行った。方法は急速法であり、抗ヒスタミン薬を前もって服用し1週間に混合薬を投与した。結果は2008年の花粉症季節時の症状スコア、QOLスコアで評価する予定である。

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週間前からの累積花粉数と□週間前からは□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の相関性が良かった。リアルタイムモニターと合計QOLスコアは相関性は少ないが、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た。

③街頭アンケートでは症状のやや重い以上の群ではより女性に皮膚の痒みの症状が多く認められた。また気道の症状はのどの症状と相関した。これら気道とどの症状さらに全身への影響は鼻症状では鼻閉に相関することが分かった。

④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。TSS(total symptom score)や各症状では部分的似優位さがみとめられた。QOLもすべての領域で半分と低い傾向を示し、精神生活では有意差が認められた。またすべての施設で全身性の副作用は発現しなかった。

⑤1年目である2006年は全国的にスギ花粉の飛散は少なく、症状スコアは実薬とプラセボで鼻閉に差が認められた。QOL平均スコアでも3月に実薬0.6プラセボ1.2であった。1年目の効果は2005年と同じく、スギ花粉症に対して効果が認められた。しかし2年目の2007年の症状スコアは実薬でプラセボより鼻閉で有意に良い時期があったが、QOLスコアでは実薬1.0プラセボ1.0であり、2年目の効果は確認されなかった。

⑥腹腔内スギ花粉抗原投与により溶媒投与の対照群と比較し、好酸球数は増加した。この増加をアンサ20は感作と同時の投与では抑制できなかった。

⑦丸山ワクチン併用免疫療法の効果は2008年の花粉症季節時の症状スコアでの評価である。このためまだ結果は出ていないが、現在投与時期に関してはアレルギーによる副反応は生じていない。

C. 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と相関しないことにある。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。また鼻眼以外の症状ではのどの症状、皮膚症状などが問題となりうる結果が出ており、今後の治療ターゲットとして鼻や眼以外の症状も考えてゆかなければならない。

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2年目の効果がなかったことも参考にして、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。

また免疫療法抗原特異的なTh2の抑制とTh1の増加免疫療法の効果発現に重要と考えられている。通常の免疫療法でこの作用を増強するにはTh1誘導のアジュバントを使用する方法が考えられ始めている。丸山ワクチンの市販製剤であるアンサ 20 を今回動物実験に使用したが、感作と同時期の投与ではTh1誘導を認めることが出来なかった。人における初めての臨床検討ではまだ結果は出ていないが、新たに向かうべき免疫療法の方向である。

D. 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様に患者の症状、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。欧米では季節前の短期的な舌下免疫療法が主体であるが、今回我々は経年的に非季節時もブースト効果を狙い免疫療法を持続させ、2年目の症状を判定した。日本のスギ花粉症では1年目の効果が2年目の効果より良く、今後1年目から2年目に移るときに2週間に1回と減少させたためかどうか検討しなければならない。免疫療法には抗原特異的なTh2の抑制とTh1の増加免疫療法の効果発現に重要と考えられている。通常の免疫療法でこの作用を増強するにはTh1誘導のアジュバントを使用する方法が考えられ始めている。丸山ワクチンを併用させた免疫療法では入院ではない急速法での可能性を示唆した。現状ではまだ季節中の効果は出ていないが、今後季節の効果を判定し、新たな免疫療法の可能性を見出したい。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療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 研究発表

1. 論文発表

Nagakura T, Ogino S, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. : Omalizumab is more effective than

suplatast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 38: 329-337, 2007 Dec Hashiguchi K, Tang H, Fujita T, Tsubaki S, Fujita M, Suematsu K, Gotoh M, Okubo K: Preliminary study on Japanese cedar pollinosis in an artificial exposure chamber (OHIO chamber). Allergology International 56(2): 125-130, 2007.

Okubo K, Gotoh M: Inhibition of the antigen provoked nasal reaction by second-generation antihistamines in patients with Japanese cedar pollinosis. Allergology International 55: 261-269, 2006.

Okubo K, Ogino S, Nagakura T, Ishikawa T: Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. Allergology International 55: 379-386, 2006.

長谷川雅容、藤倉輝道、滝沢竜太、小山利香、大久保公裕：フルチカゾン点鼻液 50 μ g 「サワイ」 28 噴霧用プロピオン酸フルチカゾン製剤のスギ花粉症に対する臨床効果。アレルギー・免疫 13, No6: 104-116, 2006.

Okubo K, Gotoh M, Shimada K, Ristu M, Okuda M, Crawford B: Fexofenadine improves the quality of life and work productivity in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis during the peak cedar pollinosis season. Int Arch Allergy Immunol 136: 148-154, 2005.

Gotoh M, Okubo K: Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. Allergology International 54: 167-171, 2005.

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

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.

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

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

大久保公裕：アレルギー性鼻炎の重症度と病型に応じた薬物療法。アレルギーの臨床 25: 100- 105, 2005.

奥田稔、大久保公裕、後藤穰：アレルギー性鼻炎患者満足度新調査票の臨床的妥当性。アレルギー54: 12-17,

2005.

大久保公裕：花粉症の診療と QOL. 都耳鼻会報 116: 49-51, 2005.

大久保公裕、岡本美孝、増山敬祐：季節性鼻アレルギー患者に対する塩酸フェキソフェナジンとプロピオン酸フルチカゾンとの併用療法の検討—QOL 質問票による評価—アレルギー・免疫 12: 96-107, 2005.

大久保公裕、永倉俊和、臼井秀夫、八木尚子、横森淳二、植地泰之、永田傳：小児花粉症患者におけるプロピオン酸フルチカゾン（小児用フルナーゼ点鼻液 25）の有効性、安全性、及び鼻炎 QOL の検討アレルギー・免疫 12: 148-161, 2005.

大久保公裕：アレルギー性鼻炎の QOL について—抗ロイコトリエン剤の有効性—。日気食会報 56. (2(4月): 194-196, 2005.

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.

大久保公裕：ARIA と PG-MARJ2005. Prog Med 25.10: 2741-2747, 2005.

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.

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.

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—鼻内スギ花粉数の測定から。アレルギー54.7: 636-640, 2005.

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.

大久保公裕：的確な花粉症の治療のために、大久保公裕監修、pp1-13、協和企画、東京、2005.

Okubo K, Gotoh M, Okuda M: Prevalence of Japanese cedar pollinosis in children aged under 15 years throughout Japan. Clin Exp All Rev 4:31-34, 2004.

Okubo K, Gotoh M, Shimada K, Ritsu M, Kobayashi M, Okuda M: Effect of fexofenadine on the quality of life of Japanese cedar pollinosis patients. Allergology International 53: 245-254, 2004.

奥田稔、大久保公裕、後藤穰、石田祐子：スギ花粉症の治療と患者満足度への影響。アレルギー53: 596-600, 2004.

奥田稔、大久保公裕、後藤穰：耳鼻咽喉科医は花粉症の専門医か。アレルギー53: 1144-1151, 2004.

奥田稔、大久保公裕、後藤穰：アレルギー性鼻炎患者

満足度調査票の開発。アレルギー53: 1195-1202, 2004.
後藤穰、大久保公裕：アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法-スギ花粉症に対して-。アレルギー科 18: 263-268, 2004.

後藤穰、大久保公裕：アレルギー特異的・非特異的免疫療法の現状と将来の展望。診断と治療 92: 1366-1369, 2004.

大久保公裕：アレルギー性鼻炎と非アレルギー性鼻炎をめぐって—総論—。アレルギー・免疫 11: 9-12, 2004.

大久保公裕：小児期アレルギー性鼻炎（花粉症）の長期予後。アレルギー・免疫 11: 72-77, 2004.

大久保公裕：アレルギー性鼻炎の症状と重症度、QOL. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 76(5)増刊:7-13, 2004.

大久保公裕：プロピオン酸フルチカゾン。臨床と薬物 23: 315-316, 2004.

奥田稔、大久保公裕：塩酸エピナスチンドライシロップの小児アレルギー性鼻炎における臨床試験—第Ⅲ相二重盲検比較試験—耳鼻臨床 補 114: 1-21, 2004.

大久保公裕：アレルギー性鼻炎に対する免疫療法—経鼻、経口および舌下投与の有用性—。小児科 45: 2185-2190, 2004.

大久保公裕：鼻アレルギー診療ガイドライン 2002 年版の特徴とその利用。今月の治療 12: 1259-1264, 2004.

大久保公裕、後藤穰：気道アレルギーへの免疫療法と代替免疫療法。Progress in Medicine 24 : 3183-3186, 2004.

大久保公裕：くしゃみ、鼻癢痒感の治療。JOHNS 20: 1529-1531, 2004.

大久保公裕：気になる花粉症、大久保公裕監修、4-20、2005 年、集英社、東京、2005.

大久保公裕：的確な花粉症の治療のために、大久保公裕監修、pp1-13、協和企画、東京、2005.

大久保公裕：第 2 章. 免疫、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、pp47-60、pp251-276、小学館、東京 2005
2 講演発表

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

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
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

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

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

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

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

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

大久保公裕：アレルギー性鼻炎のQOL. 日本医師会生涯教育講座. 日本医師会(東京) 2005.6

大久保公裕：抗IgE抗体療法. 第22回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会(岐阜) 2005.12

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

Okubo K: The future is with sublingual immunotherapy. XX World Allergy Congress, Bangkok, Thai, 2007.12

Okubo K, Gotoh M, Okamoto Y: Double-blind comparative study of pranlukast hydrate as initial treatment for Japanese cedar pollinosis in2007.XX World Allergy Congress, Bangkok, Thai, 2007.12

Okubo K: The effect of new generation anti-histamine for pollinosis patient -Artificial pollen exposure-. XX World Allergy Congress, Bangkok, Thai, 2007.12

G. 知的所有権

知的財産

1. 抗原暴露室システム 国際出願番号 PCT/JP2005/017865 2005年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 2005年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 2005年9月28日

4. スギ花粉症の診断方法 特願 2006-288853

2006年10月24日

H. 健康安全情報

なし

ORIGINAL PAPER

Omalizumab is more effective than suplatast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis

T. Nagakura*, S. Ogino†, K. Okubo‡, N. Sato§, M. Takahashi§ and T. Ishikawa¶

*The Allergy and Internal Medicine, Yogo Allergy Clinic, Tokyo, Japan, †The Department of Health and Hygiene, Osaka University School of Medicine, Osaka, Japan,

‡The Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan, §Clinical Development, Novartis Pharma K.K., Tokyo, Japan and ¶Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, Japan

Clinical and Experimental Allergy

Summary

Background Seasonal allergic rhinitis (SAR) induced by Japanese cedar pollens is a major problem in Japan. Omalizumab, a humanized monoclonal anti-IgE antibody, improves symptoms associated with SAR, but a comparative study with an anti-allergy drug has not yet been conducted.

Objective To compare the efficacy and safety of omalizumab with suplatast tosilate, a selective T-helper type 2 (Th2) cytokine inhibitor, in patients with Japanese cedar pollen-induced SAR. **Methods** A randomized, double-blind, double-dummy study was conducted in 308 Japanese patients with a history of moderate-to-severe SAR who showed a CAP-RAST value ($\geq 2+$) specifically to Japanese cedar pollens. Patients were treated for 12 weeks with omalizumab plus placebo of suplatast tosilate or suplatast tosilate plus placebo of omalizumab.

Results The mean daily nasal symptom medication scores (sum of the daily nasal symptom severity score and daily nasal rescue medication score) were significantly lower in the omalizumab group than in the suplatast tosilate group during three evaluation periods ($P < 0.001$). The omalizumab group also had significantly lower mean daily nasal severity scores, each of the mean daily nasal and ocular symptom severity scores (sneezing, runny nose, stuffy nose, itchy nose, itchy eyes, watery eyes, and red eyes). Omalizumab reduced rescue medication requirements, and the proportion of days with any rescue medication use in the omalizumab group was significantly lower. Serum-free IgE levels markedly decreased in the omalizumab group and it was associated with clinical efficacy. The adverse reaction profiles were similar between the two groups. The overall incidence of injection site reactions was higher in the omalizumab group than in the suplatast tosilate group, but all these events were of mild degree. No anti-omalizumab antibodies were detected.

Conclusion Omalizumab showed significantly greater improvements than suplatast tosilate in the treatment of SAR induced by Japanese cedar pollens.

Keywords anti-IgE antibody, omalizumab, seasonal allergic rhinitis, suplatast tosilate

Submitted 20 March 2007; revised 6 September 2007; accepted 26 September 2007

Correspondence:

Toshikazu Nagakura

The Allergy and Internal Medicine, Yogo

Allergy Clinic, Greenhouse No.6-201,

4-11-17, Yogo, Setagaya-ku, Tokyo

158-0097, Japan.

E-mail: nagakura@yg-allergy.com

Introduction

Seasonal allergic rhinitis (SAR), especially Japanese cedar pollen-induced SAR, is a major medical problem in Japan, afflicting approximately 20% of the Japanese people [1]. Symptoms can range from mild to serious debilitating and can affect quality of life (QOL) by causing fatigue, headache, cognitive impairment, and other systemic symptoms. Such symptoms can result in loss of work productivity and school days [2].

Omalizumab is a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody currently approved in the United States and Europe for treating allergic asthma that specifically binds to the Cε3 domain of IgE that interacts with IgE receptors on effector cells [3]. This antibody blocks the binding of IgE to high-affinity receptors (FcεRI), thereby preventing the IgE-mediated cellular responses, such as allergen-induced histamine release from basophils and mast cells [4, 5]. It also inhibits allergen-induced T-helper type 2 (Th2) cytokine production, IL-4, IL-5 [6], IL-13 [7],

leucotriene release [8], human IgE synthesis [4, 9], and reduces eosinophil counts in patients with allergic rhinitis (AR) or bronchial asthma [10–12]. Because it does not bind to effector cell-bound IgE, omalizumab is non-anaphylactogenic, which is crucial in its clinical application.

We had demonstrated previously the prominent clinical effects of this novel antibody on Japanese cedar pollen-induced SAR against placebo [13]. Therefore, we have further tried to investigate the clinical benefits of omalizumab by comparing with a current clinical medication. Although omalizumab has new and unique modes of action, we have chosen suplatast tosilate as a controller for comparison of the clinical efficacy. Suplatast tosilate is a new dimethylsulphonium agent that has been shown to be effective for allergic disease, such as bronchial asthma [14], AR [15], and atopic dermatitis [16]. It is classified into a selective Th2 cytokine inhibitor and is included in the list of drugs that can be used in the treatment of AR on clinical guidelines in Japan [17]. This anti-allergic agent has some modes of action similar to omalizumab; it suppresses the production of IL-4 and IL-5 from human and mouse Th2 clones [18], IgE synthesis [14, 19, 20], and eosinophil infiltration in patients with AR or bronchial asthma [15, 21, 22]. The other clinical medications for AR such as anti-histamine [23], topical corticosteroids [24], cromones [25], and anti-leukotriene [26] do not have such modes of action especially on IgE production.

Therefore, we compare the clinical effects of omalizumab with suplatast tosilate in patients with moderate to severe Japanese cedar pollen-induced SAR in a randomized, double-blind manner.

Materials and methods

Participants

Patients who met the following criteria were considered to be eligible for enrollment: (1) age (20–64 years); (2) a history of SAR induced by Japanese cedar pollens in at least 2 consecutive years; (3) presentation of at least four out of eight moderate-to-severe symptoms (sneezing, itchy nose, runny nose, stuffy nose, itchy eyes, watery eyes, red eyes, and itchy throat), with two or more nasal symptoms among these four or more symptoms that persisted for 1 or more weeks during the last Japanese cedar pollen season; (4) the presence of IgE specific to Japanese cedar pollens (CAP-RAST: $\geq 2+$) at baseline; (5) serum total IgE levels of 30–700 IU/mL and body weights of 30–150 kg at baseline; and (6) no symptoms of AR at 1 month before the onset of the screening period.

Patients who had a history or clinical status of the following were excluded from the study: (1) specific immunotherapy (SIT) to Japanese cedar pollens in the previous 2 years; (2) severe anaphylactoid or anaphylactic

reactions; (3) active or recent development (within 3 months before the study onset) of any other type(s) of rhinitis; (4) a positive reaction to omalizumab in the skin test at screening; (5) pregnant/nursing women; and (6) serious medical conditions (e.g. cancer, hepatic failure, and renal failure).

The present study was conducted in compliance with the current good clinical practice, and the protocol was approved by each institutional ethical committee. Before the onset of the study, written informed consent was obtained from all the patients who were enrolled.

Study design

This randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study was conducted in two regions of Japan (Tokyo and Osaka) between October 2002 and April 2003 and consisted of a 4-week screening period, a 12-week treatment period, and a 12-week follow-up period after the final dosing. Following screening, eligible patients were assigned to the omalizumab group or the suplatast tosilate group at a 1 : 1 ratio.

Daily pollen counts were measured in Tokyo and Osaka. The start day of the pollen period was defined as the first of 2 consecutive days when ≥ 1 grain/cm² were counted; the end day of the pollen period was the first of 3 consecutive days when no grain was counted. The severe pollen period was defined as the span between the first and last days when ≥ 30 grains/cm² were counted.

Doses and administration

Patients received either omalizumab plus placebo or suplatast tosilate (omalizumab group) or suplatast tosilate plus placebo of omalizumab (suplatast tosilate group).

Omalizumab (150, 225, 300, or 375 mg) or the matching placebo was administered to patients subcutaneously every 2 or 4 weeks based on their serum total IgE level and body weight at baseline, which ensured a minimum dose of 0.016 mg/kg/IgE (IU/mL) every 4 weeks. Suplatast tosilate (100 mg) or the matching placebo was administered orally three times a day. The initial dose was administered at least 1 month before the expected starting date of the pollen period.

The following drugs were allowed as rescue medications: for nasal use [clemastine fumarate (tablet), sodium cromoglycate (nose drop), naphazoline nitrate (nose drop)] and for ocular use [sodium cromoglycate (eye drop)]. Agents that were prohibited from use as concomitant drugs were leucotriene antagonists, corticosteroids, antihistamines (except for rescue medications), anticholinergic agents, nasal vasoconstrictors (except for rescue medications), tricyclic antidepressants, and monoamine oxidase inhibitors. SIT was prohibited.

Evaluation of efficacy

The patients who were enrolled were requested to fill in the patient diary in order to describe their seven rhinoconjunctival symptoms (sneezing, itchy nose, runny nose, stuffy nose, itchy eyes, watery eyes, and red eyes) according to the 4-point scale (0: none; 1: mild; 2: moderate; and 3: severe) and to document their rescue medication use, if any. Regarding each rescue medication, its usage was scored 1 point regardless of dose and frequency.

The primary efficacy variable was the mean of the daily nasal symptom medication scores. The daily nasal symptom medication score (0–15 points) consisted of the sum of the daily nasal symptom severity score (0–12 points) and the daily nasal rescue medication score (0–3 points).

Secondary efficacy variables included the daily ocular symptom medication score (0–10 points) [sum of the daily ocular symptom severity score (0–9 points) and the daily ocular rescue medication score (0–1 point)]; the daily nasal symptom severity score; each of the mean daily nasal and ocular symptom severity scores (sneezing, runny nose, stuffy nose, itchy nose, itchy eyes, watery eyes, and red eyes); the daily nasal rescue medication score; the daily ocular rescue medication score; the consumption per day of rescue medications; and the proportion of days on which any rescue medication was taken.

The primary and secondary variables were evaluated over three evaluation periods (the treatment period, the pollen period, and the severe pollen period).

Estimation of serum-free immunoglobulin E levels

Blood samples were collected for measurement of free IgE at baseline and at 4 and 12 weeks of the treatment period. Free IgE was measured using a solid-phase ELISA [27].

Evaluation of safety

Adverse events were examined throughout the treatment period. Clinical laboratory tests were conducted at baseline and at 2, 4, 8, and 12 weeks of the treatment period. Anti-omalizumab antibodies (IgG subtype) were measured using solid-phase ELISA at baseline and 12 weeks post-final dosing [28].

Statistical analysis

Three hundred patients were planned to be assigned to the omalizumab group or to the suplatast tosilate group at a 1:1 ratio. The sample size was calculated under the assumption of 80% power, significance level of 0.05 (two-sided), and at a standard deviation of 1.50 for the difference. The non-inferiority margin was set to 0.5.

The mean daily nasal symptom medication scores were evaluated as the primary efficacy variables to demonstrate the non-inferiority of omalizumab compared with supra-

tast tosilate in the per protocol set (PPS). Statistical analysis for the non-inferiority was confirmed using a confidence interval for the difference. Once the non-inferiority was confirmed, the superiority of omalizumab was tested in the full-analysis set (FAS). The primary efficacy variable was evaluated using a mixed-effect model under the null hypothesis of no difference between the study groups and a two-sided significant level of 0.05. The mixed-effect model included covariates of the study group as a fixed effect, and location and administration interval (2- or 4-week interval) as random effects. The least-squares mean (LSM) for each study group and the difference in LSM between the study groups were estimated.

The mean daily ocular symptom medication scores, each of symptom severity scores, were also analysed similar to the analysis of the mean daily nasal symptom medication scores. The consumption per day of rescue medications and the proportion of days on which any rescue medication was taken were analysed using the Wilcoxon test.

The safety and tolerability of the study drugs were summarized by appropriate descriptive methods.

Results

Three hundred and seven of 308 randomized patients received either of the study drugs: 154 received omalizumab (155 randomized) and 153 received suplatast tosilate. The remaining patients in the omalizumab group withdrew during the screening period due to use of prohibited concomitant medicine. The patient characteristics were comparable between the study groups (Table 1).

Table 1. Patient characteristics

	Omalizumab (n = 154)	Suplatast tosilate (n = 153)
Gender		
Male	69	75
Age (years)		
Mean \pm SD	35.3 \pm 13.0	34.9 \pm 12.0
Range	20–64	20–62
History of SAR induced by Japanese cedar pollens (years)		
Mean \pm SD	12.0 \pm 6.6	12.2 \pm 6.4
Range	2–38	3–34
Specific IgE levels against Japanese cedar pollens (CAP-RAST)*		
Class 2 (0.70–3.49 UA/mL)	11	18
Class 3 (3.50–17.49 UA/mL)	70	71
Class 4 (17.50–49.99 UA/mL)	60	56
Class 5 (50.00–99.99 UA/mL)	13	8
Serum total IgE levels at baseline (IU/mL)		
Mean \pm SD	169.2 \pm 139.8	159.9 \pm 133.5
Range	31.0 \pm 610.0	30.0 \pm 560.0

*Specific IgE levels against Japanese cedar pollens at baseline were categorized into seven groups (classes 0–6), and a \geq 2 class group was assessed to be positive against the allergen.

SAR, Seasonal allergic rhinitis.

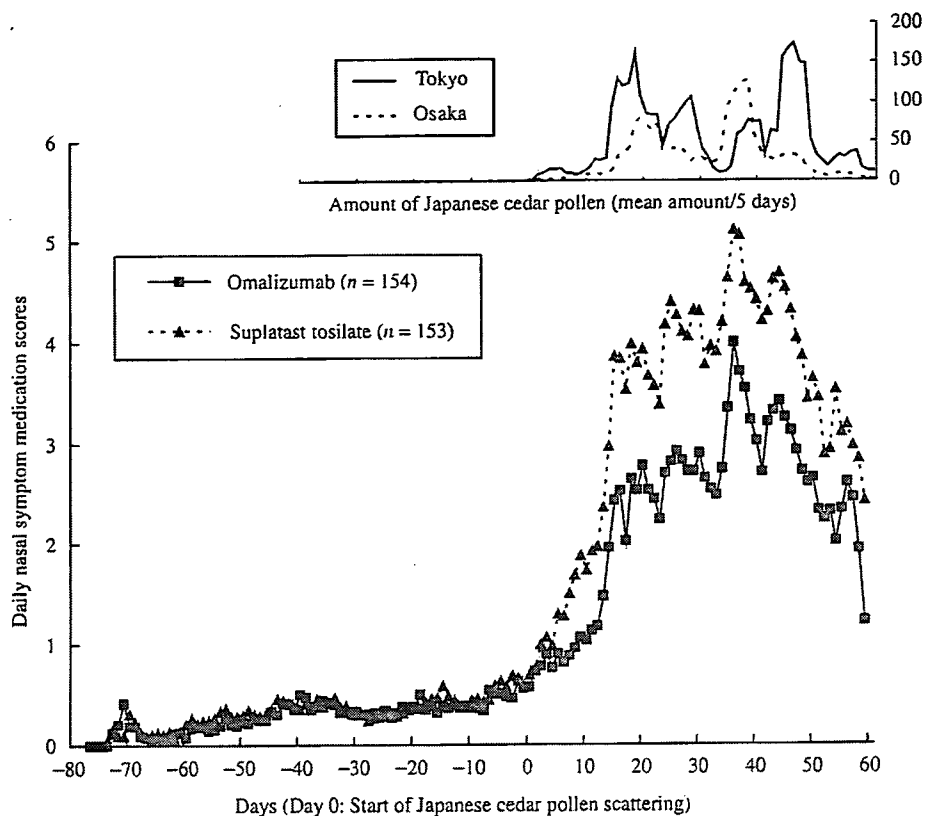


Fig. 1. Time-course changes in daily nasal symptom medication score [full analysis set (FAS)] and in the amount of Japanese cedar pollen. Day 0 represents the start day of the pollen period in Tokyo and Osaka.

Six patients (one receiving omalizumab and five receiving suplatast tosilate) discontinued the study prematurely; among them, four patients in the suplatast tosilate group ceased the study due to protocol deviations. One suplatast tosilate-treated patient discontinued because of adverse events, and one omalizumab-treated patient withdrew consent. None of the patients discontinued the study because of an unsatisfactory therapeutic effect.

The pollen period started at the beginning of February and continued till the end of April (Fig. 1). All patients received the first administration at least 3 weeks before the starting date of the pollen period.

Daily nasal symptom medication score

Time-course changes in daily nasal symptom medication scores are shown in Fig. 1. The daily nasal symptom medication scores throughout the pollen period were consistently lower in the omalizumab group than in the suplatast tosilate group.

The omalizumab group showed significantly lower mean daily nasal symptom medication scores compared with the suplatast tosilate group in the PPS during the three evaluation periods (e.g. LSM \pm SE, 1.517 \pm 0.348 for

the omalizumab group and 2.215 \pm 0.347 for the suplatast tosilate group; $P < 0.001$, the treatment period). Statistical analyses revealed similar results with respect to the relevant scores in the FAS during the three evaluation periods (Fig. 2a). During the pollen period, patients with lower mean nasal symptom medication scores were distributed predominantly in the omalizumab group than in the suplatast tosilate group, with greater numbers of patients with scores of 0–1 and >2–3 in the former and latter groups, respectively. Over half of the patients in the omalizumab group had mean daily nasal symptom medication scores of ≤ 2 (mild or less severe symptoms) in contrast to 27% in the suplatast tosilate group. More than 10% of the patients in the suplatast tosilate group had scores of >6 (severe symptoms) compared with 4.6% in the omalizumab group (Fig. 2b).

As shown in Fig. 1, although the amount of Japanese cedar pollens in Tokyo was approximately twice as much as that of Osaka (3542 grains/cm² for Tokyo and 1855 grains/cm² for Osaka), the mean daily nasal symptom medication scores were consistently lower in the omalizumab group than in the suplatast tosilate group in Tokyo and Osaka, respectively (mean \pm SE, 1.931 \pm 0.140 and 2.398 \pm 0.163 for Tokyo, 1.313 \pm 0.138 and 2.164 \pm 0.152 for Osaka, the treatment period).

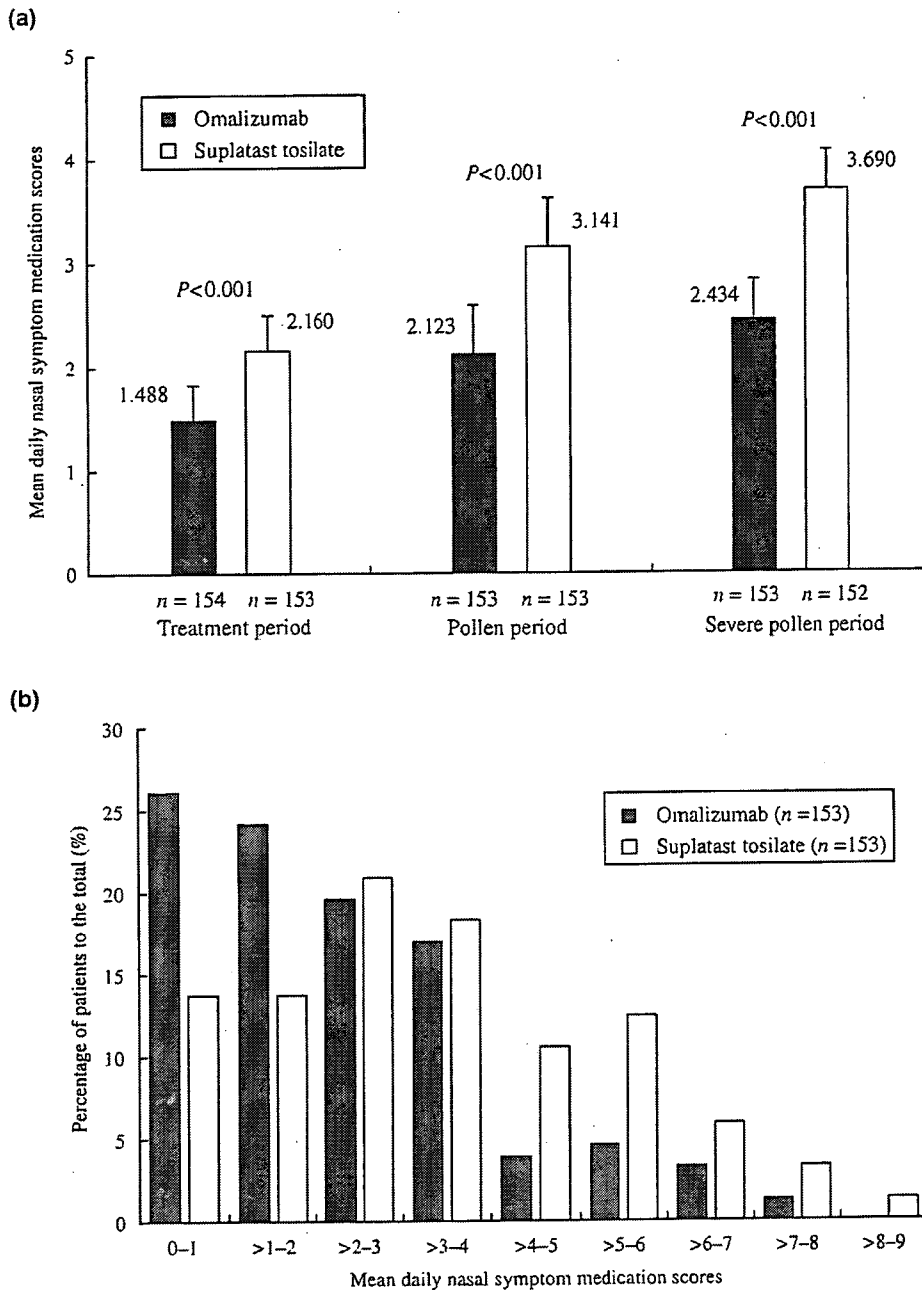


Fig. 2. (a) Mean daily nasal symptom medication scores [full analysis set (FAS)] during the treatment period, the pollen period, and the severe pollen period. (b) Percentages to the total of patients with the mean daily nasal symptom medication scores FAS during the pollen period.

Daily ocular symptom medication score

The omalizumab group had significantly lower mean daily ocular symptom medication scores compared with the suplatast tosilate group during the treatment period (0.734 ± 0.110 and 0.991 ± 0.110 , respectively; $P=0.008$; Fig. 3). Statistical analyses revealed similar results with respect to the relevant scores during the pollen and the severe pollen period.

Daily nasal and ocular symptom severity scores

The omalizumab group had significantly lower mean daily nasal symptom severity scores compared with the suplatast tosilate group during the three evaluation periods (e.g. 1.458 ± 0.333 and 2.103 ± 0.333 , respectively; $P<0.001$, the treatment period). Each of the mean daily nasal and ocular symptom severity scores during the three evaluation periods (sneezing, runny nose, stuffy nose,

itchy nose, itchy eyes, watery eyes, and red eyes) was significantly lower in the omalizumab group (*P*-values ranging from <0.001 to 0.025; Fig. 4).

Use of rescue medications

The mean daily nasal rescue medication scores were significantly lower in the omalizumab group than in the suplatast tosilate group during the pollen period (0.048 ± 0.016 and 0.090 ± 0.016 , respectively; *P* = 0.039), and the mean ocular rescue medication scores tended to show a significant difference.

The mean consumption per day of each of two rescue medications [clemastine fumarate (tablet), sodium cromoglycate (eye drop)] was significantly lower in the omalizumab group than in the suplatast tosilate group during the pollen period (*P* = 0.009 and 0.001, respectively), and sodium cromoglycate (nose drop) tended to show a significant difference in consumptions. Naphazoline nitrate (nose drop) was hardly used.

The proportions of days in which any rescue medication was taken were higher in the suplatast tosilate group than in the omalizumab group (e.g. 13.5% and 7.9%, respectively; *P* < 0.001, the pollen period).

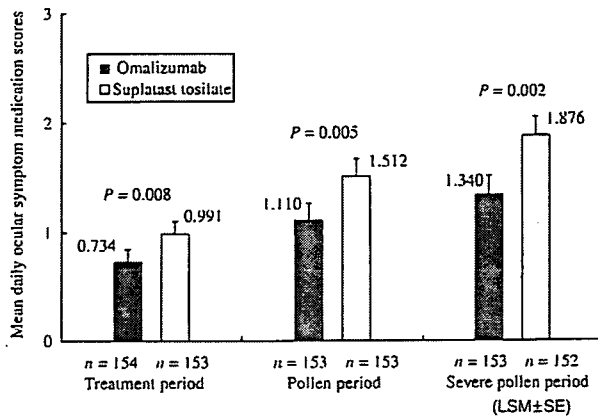


Fig. 3. Mean daily ocular symptom medication scores [full analysis set (FAS)] during the treatment period, the pollen period, and the severe pollen period. LSM, Least-square mean.

Serum-free immunoglobulin E levels

In the omalizumab group, serum-free IgE levels decreased markedly, compared with the baseline levels, to below 50 ng/mL at 12 weeks of the treatment period in all patients (range from 6.39 to 46.83 ng/mL). In contrast, there were only two patients whose concentration of serum-free IgE was under 50 ng/mL at 12 weeks of the treatment period in the suplatast tosilate group.

Safety

Treatment with omalizumab was generally well tolerated. The adverse reaction profiles were similar between the study groups (Table 2). Although the overall incidences of injection site reactions were higher in the omalizumab

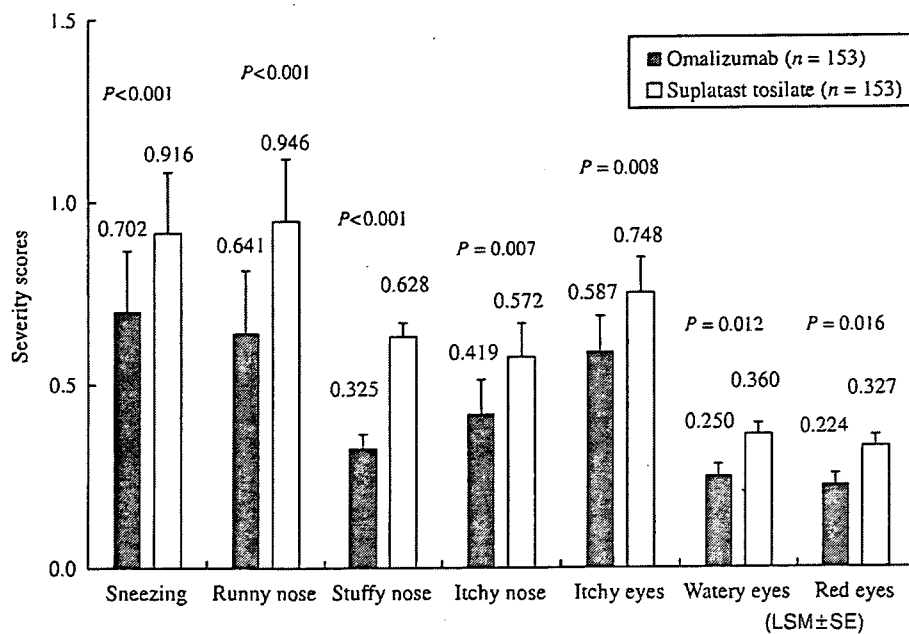


Fig. 4. Effects of omalizumab on each of the mean daily nasal and ocular symptom severity scores [full analysis set (FAS)] during the pollen period. Statistically significant differences were also noted during the treatment and severe pollen periods. LSM, Least-square mean.

Table 2. Drug-related adverse events ($\geq 1\%$ in either group)

	Omalizumab (n = 154), n (%)	Suplatast tosilate (n = 153), n (%)
Total number of patients with drug-related adverse event	45 (29.2)	40 (26.1)
Gastrointestinal disorders	3 (1.9)	7 (4.6)
General disorders and administration site conditions	34 (22.1)	16 (10.5)
Injection site reactions*	32 (20.8)	15 (9.8)
Erythema	12 (7.8)	6 (3.9)
Haemorrhage	13 (8.4)	7 (4.6)
Induration	2 (1.3)	1 (0.7)
Pain	6 (3.9)	4 (2.6)
Pruritus	8 (5.2)	0
Swelling	13 (8.4)	2 (1.3)
Malaise	2 (1.3)	0
Nervous system disorders	2 (1.3)	4 (2.6)
Headache	1 (0.6)	2 (1.3)
Somnolence	1 (0.6)	2 (1.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (1.9)	1 (0.7)
Investigations	9 (5.8) [†]	13 (8.5) [‡]

*Injection site reactions in the suplatast tosilate group were caused by administration of placebo of omalizumab.

[†]ALT \uparrow 2 (1.3), ALP \uparrow 2 (1.3), glucose urine present 2 (1.3), red blood cells urine positive 2 (1.3).

[‡]ALT \uparrow 3 (2.0), AST \uparrow 3 (2.0), γ -GTP \uparrow 3 (2.0), white blood cell \uparrow 2 (1.3), eosinophil \uparrow 2 (1.3), neutrophil \uparrow 2 (1.3); \uparrow , increased; \downarrow , decreased.

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; GTP, guanosine triphosphate.

group than in the suplatast tosilate group, all these events were of a mild degree and disappeared without any additional treatment.

One patient in the suplatast tosilate group discontinued treatment because of severe adverse events (otitis media serous and nasopharyngitis) that were not drug related, while none discontinued treatment in the omalizumab group. During the follow-up period, one serious adverse event (ureteric calculus) was reported in one patient in the omalizumab group. However, the investigator considered its causality with the drug to be unrelated. There were no anaphylactic reactions, and no evidence of immune complex disease or clinically important abnormalities in vital signs and laboratory tests were found. No anti-omalizumab antibodies were detected.

Discussion

This is the first study directly comparing the effect of omalizumab on SAR patients with an anti-allergy drug, not placebo. This study revealed that omalizumab was more effective than suplatast tosilate in preventing and controlling rhinoconjunctival symptoms associated with Japanese cedar pollen-induced SAR and in reducing

rescue medication use for rhinoconjunctival symptoms. In addition, our results suggest that monotherapy with omalizumab at a 2- or 4-week interval can control both nasal and ocular symptoms, thus simplifying SAR therapy.

Suplatast tosilate is a selective Th2 cytokine inhibitor *in vitro* [18] and is shown to decrease symptoms of AR and bronchial asthma. It decreased symptom scores for puffy nose, rhinorrhoea, and sneezing in patients with perennial nasal allergies [15]. Furthermore, it inhibited the infiltration of CD4⁺ T cell and eosinophil infiltration, and also decreased the levels of Th2 cytokines (IL-4, IL-5, and IL-13) in human nasal mucosa obtained by nasal brushing [15]. Treatment with suplatast tosilate in steroid-dependent asthma improved lung function and symptoms, and allowed a decrease in the amount of inhaled corticosteroids [14].

In this study, the amount of Japanese cedar pollens in Tokyo was larger than that of Osaka; however, the mean daily nasal symptom medication scores were consistently lower in the omalizumab group than in the suplatast tosilate group in Tokyo and Osaka, respectively. Regardless of the amount of Japanese cedar pollens, omalizumab would be effective against SAR.

The adverse reaction profiles were similar between the study groups. In the omalizumab group, all adverse events, except for one (ureteric calculus), which was not drug related, were mild to moderate in severity. The most frequently reported drug-related adverse events in the omalizumab group were injection site reactions, with a higher incidence than in the suplatast tosilate group; however, all these events were of a mild degree and disappeared without an additional treatment. No clinically important abnormal values in laboratory tests or vital signs were reported; no anti-omalizumab antibodies were detected. Furthermore, no cases of anaphylaxis were reported. Therefore, the safety profile of omalizumab in the treatment of SAR appears to be favourable.

In the omalizumab group, serum-free IgE levels decreased markedly to below 50 ng/mL at 12 weeks of the treatment period in all patients and it was associated with clinical effectiveness. In contrast, there were only two patients whose concentration of serum-free IgE was under 50 ng/mL in the suplatast tosilate group.

Omalizumab has been reported not only to inhibit basophils and mast cells responses but to also have a profound effect on the numbers of inflammatory cells [29], such as eosinophils, T lymphocytes, B lymphocytes, and dendritic cells (DCs) [30].

Suplatast tosilate also has widespread anti-inflammatory effects. This drug selectively inhibits the Th2 cytokine production from T cells and this causes suppression of eosinophilic inflammation and IgE production and also inhibits the differentiation and function of monocyte-derived DCs [31]. In addition, inhibition of thymus- and

activation-regulated chemokine production from human Th2 cells [32], chemical mediator release from mast cells [19], and inhibition of murine mast cell differentiation [33] by suplatast tosilate have been demonstrated.

Although these two drugs have similar effects on inflammatory cells, the direct acting point of each drug is different, IgE for omalizumab and Th2 cytokine for suplatast tosilate, and suppression of free IgE was much stronger in the omalizumab group than the suplatast tosilate group. The result of this study that omalizumab was more effective than suplatast tosilate in the treatment of SAR suggests that IgE is likely more potent than Th2 cytokines whose generation is blocked by IPD as a therapeutic target of SAR.

For moderate to severe SAR, antihistamine drugs or nasal steroids are usually used, but in some cases, it is not sufficient and patient's QOL is impaired. The patients sometimes have to take oral steroids for several weeks. As shown in this study, when we used omalizumab, almost no rescue medication was needed. Although omalizumab is expensive, from the viewpoint of patients' QOL or adherence, there is an advantage to using omalizumab for moderate to severe SAR.

Other studies have shown the efficacy of omalizumab for both SAR and perennial allergic rhinitis (PAR) [34, 35]. Combination therapy with omalizumab and SIT not only reduced acute allergic reactions compared with SIT alone [36] but also enhanced the efficacy of SIT [36, 37]. Furthermore, as The World Health Organization-sponsored AR and its Impact on Asthma workshop report recommended that strategies that combine the treatment of upper and lower airways be used where possible [38], omalizumab has been shown to be effective against patients with moderate-to-severe asthma and concomitant moderate-to-severe PAR [39].

In conclusion, omalizumab was superior over suplatast tosilate in preventing and controlling symptoms and in reducing rescue medication use and was well tolerated in patients with moderate-to-severe Japanese cedar pollen-induced SAR. Therefore, omalizumab represents a new promising treatment for patients with SAR induced by Japanese cedar pollens.

Reference

- Okuda M. Epidemiology of Japanese cedar pollinosis throughout Japan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91:288-96.
- Okubo K, Gotoh M, Shimada K et al. Fexofenadine improves the quality of life and work productivity in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis during the peak cedar pollinosis season. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136:148-54.
- Presta LG, Lahr SJ, Shields RL et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol* 1993; 151:2623-32.
- Shields RL, Whether WR, Zioncheck K et al. Inhibition of allergic reactions with antibody to IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107:308-12.
- Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D Jr et al. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:527-30.
- Coyle AJ, Wagner K, Bertrand C et al. Central role of immunoglobulin (Ig) E in the reduction of lung eosinophil infiltration and T helper 2 cell cytokine production: inhibition by a non-anaphylactogenic anti-IgE antibody. *J Exp Med* 1996; 183:1303-10.
- Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131:46-52.
- Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F et al. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:728-35.
- Hanf G, Brachmann I, Kleine-Tebbe J et al. Omalizumab decreased IgE-release and induced changes in cellular immunity in patients with allergic asthma. *Allergy* 2006; 61:1141-4.
- Plewako H, Arvidsson M, Petruson K et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:68-71.
- Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M et al. Effect of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:583-93.
- Noga O, Hanf G, Brachmann I et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1493-9.
- Okubo K, Ogino S, Nagakura T, Ishikawa T. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int* 2006; 55:379-86.
- Tamaoki J, Kondo M, Sakai N et al. Effect of suplatast tosilate, a Th2 cytokine inhibitor, on steroid-dependent asthma: a double-blind randomised study. *Lancet* 2000; 356:273-8.
- Furukido K, Takeno S, Ueda T et al. Suppression of the Th2 pathway by suplatast tosilate in patients with perennial nasal allergies. *Am J Rhinol* 2002; 16:329-36.
- Kimata H. Selective enhancement of production of IgE, IgG4, and Th2-cell cytokine during the rebound phenomenon in atopic dermatitis and prevention by suplatast tosilate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82:293-5.
- Establishment Committee of the Clinical Guideline for Allergic Rhinitis. *Clinical guideline for allergic rhinitis in Japan. Perennial and seasonal allergic rhinitis*, 4th Edn. Tokyo: Life Science Medica, 2002, (in Japanese).
- Oda N, Minoguchi K, Yokoe T et al. Effect of suplatast tosilate (IPD-1151T) on cytokine production by allergen-specific human Th1 and Th2 cell lines. *Life Sci* 1999; 65:763-70.
- Koda A, Yanagihara Y, Matsuura N. Ipd-1151t: a prototype drug for IgE antibody synthesis modulation. *Agents Actions* 1991; 34 (Suppl.):369-78.
- Yanagihara Y, Kiniwa M, Ikizawa K, Shida T, Matsuura N, Koda A. Suppression of IgE production by IPD-1151T (suplatast tosilate), a new dimethylsulfonium agent: (2). Regulation of human IgE response. *Jpn J Pharmacol* 1993; 61:31-9.
- Sano Y, Suzuki N, Yamada H et al. Effect of suplatast tosilate on allergic eosinophilic airway inflammation in patients with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:958-66.