

30~60% ぐらいが 20 人, 60% ぐらいが 27 人, 60~90% ぐらいが 15 人, 90% ぐらいが 8 人であった (Fig. 3)。

質問 3. ハウスダスト (HD) アレルギーに対して SCIT は効くという印象がありますか。

130 人中有効率 30% ぐらいと答えた実地医家が 38 人, 30~60% ぐらいが 20 人, 60% ぐらいが 42 人, 60~90% ぐらいが 22 人, 90% ぐらいが 8 人であった (Fig. 4)。

質問 4. SCIT が開業医の先生に普及しない原因は何だと思いですか。

副作用に関してはアナフィラキシーショックへの不安が 68 人, 副作用の対応への不安が 9 人であった。また治療期間についてのものが 53 人, 内訳は治療期間が長いこと 23 人, 長続きしないため 19 人, 通院回数が多いため 10 人, 負担が多いため 1 人であった。注射が普及しない原因にあげる実地医家が 45 人いた。その内訳は注射液の管理が大変 17 人, 注射に手間がかかるが 16 人, 注射に時間がかかるが 7 人でこの中には注射後 30 分は患者の状態を観察する必要があるためとのコメントが添えられていた。また注射の痛みが普及を妨げていると答えた実地医家が 3 人, 注射のやり方が統一されていないためと答えた実地医家が 1 人, 抗原液の種類が少ないためと答えた実地医家が 1 人であった。次に効果に関する問題点が普及しない原因と答えた実地医家が 41 人, その内訳は効果があまり期待できな

いが 28 人, 効果がすぐにでないが 6 人, また内服薬の方が効くためと答えた実地医家が 7 人であった。その他にただ面倒と答えた実地医家が 29 人, 面倒についての詳しいコメントはなかった。また点数が低いのが 15 人, 希望者が少ないのが 6 人, SCIT に対する情報不足が 3 人であった。

質問 5. 先生は SCIT をおこなわれていますか。

136 人中 SCIT を行っている実地医家 (SCIT (+)) 群は 50 人, 37%, SCIT を行っていない実地医家 (SCIT (-)) 群は 86 名, 63% だった。

質問 1 について SCIT (+) 群と SCIT (-) 群に分けて SCIT に対する評価の違いを示した (Fig. 5)。SCIT (+) 群と SCIT (-) 群は人数が異なるので比較は実地医家の比率でおこなった。その結果 SCIT (+) 群は 60% または 60~90% の有効率と考える実地医家の比率が高いのに対し SCIT (-) 群は 30% または 30~60% の有効率と考える実地医家の比率が高かった。

質問 2 では SCIT (+) 群でも有効率が 30% と考える実地医家の比率が高かった。SCIT (-) 群では有効率 30% と考える実地医家の比率はさらに高かった (Fig. 6)。質問 3 では SCIT (+) 群は 60% または 60~90% の有効率と考える実地医家の比率が高かった。それに対し SCIT (-) 群は有効率 30% と考える実地医家の比率が高かった (Fig. 7)。

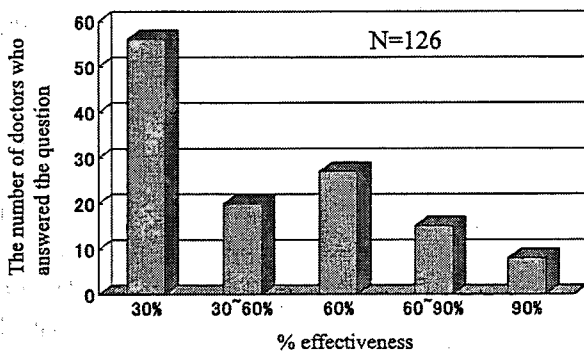


Fig. 3 Impression of 126 ENT practitioners about % effectiveness of Japanese cedar pollen SCIT.

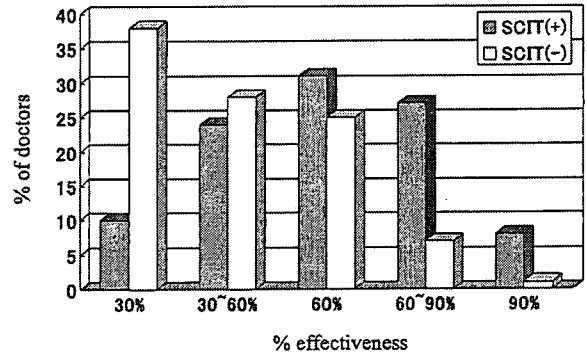


Fig. 5 Difference of evaluation of SCIT between SCIT(+) ENT practitioners and SCIT(-) ENT practitioners.

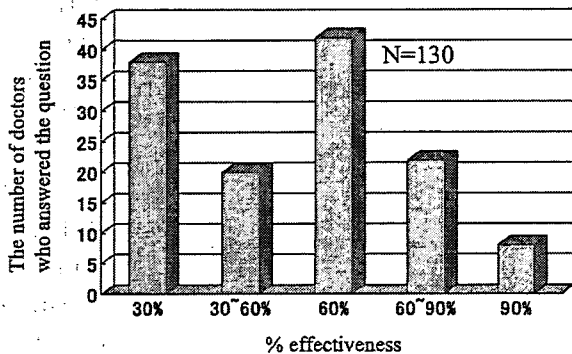


Fig. 4 Impression of 130 ENT practitioners about % effectiveness of HD SCIT.

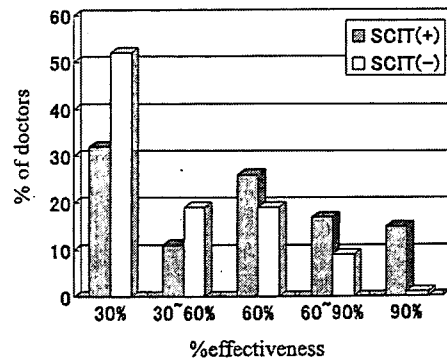


Fig. 6 Difference of evaluation of Japanese cedar pollen SCIT between SCIT(+) practitioners and SCIT(-) practitioners.

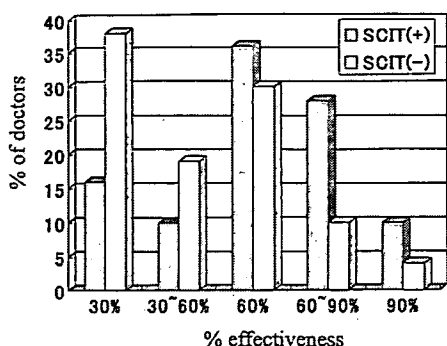


Fig. 7 Difference of evaluation of HD SCIT between SCIT(+) practitioners and SCIT(-) practitioners.

質問6. SCIT (+) 群はアレルギー患者の何%にSCITを施行していますか。

回答した48人中34人は5%以下、10人は10%以下、2人は30%以下、2人は50%、50%以上は0であった。

質問7. SCIT (+) 群はどのような抗原でSCITを行っていますか。

回答した49人中47人はHD、35人がスギ花粉、6人がブタクサ花粉、2人がカモガヤ花粉を用いたSCITを行っていた。その他の抗原はなかった。

質問8. SCITを行っていて副作用を経験したことがあればお教えてください。

局所の異常をあげた実地医家が23人、その内訳は注射部位が腫れた16人、手が腫れた2人、上肢の浮腫2人、腕が丸太ようになった1人、局所の痒み1人、血管のみみずばれをあげた実地医家が1人であった。またショックを経験した実地医家が9人(救急病院搬送したとのコメントあり)、呼吸困難を経験した医師6人(喘息発作2件、呼吸困難にて入院1件、喉頭浮腫1件他不明)、全身発疹を経験した実地医家3人、症状悪化1人、悪心1人であった。

質問9. SCITを行う上で困ったことがありましたか。

通院に関して15人の実地医家がコメントを記載していた。その内訳はドロップアウトが多いと答えた実地医家が5人、注射指定日を守らない3人、転勤で注射を中止せざるを得なかった2人、減感作療法施行施設マップが欲しい2人、いつまで通院するのか聞かれて困った2人、発熱しても注射を希望され困ったと答えた実地医家が1人だった。注射に関して15人の実地医家がコメントを記載していた。内訳は治療できる種類が少ない2人、局所の腫脹で治療が中止になった2人、痛いのが困る3人、誤投与が1人、効果説明で困った1人、基剤、添加物のせいか発赤が強い1人、治療液の質が低い1人であった。また複数抗原の場合同時に2本以上打ちたがらない1人、ブタクサ、カモガヤは症例が少ないため注射液の期限が切れやすい1人、注射瓶のゴムが硬く注射針の切れが悪くなる1人、減感作療法と称してステロイドを注射している施設を聞いたことがあると記載した実地医家が1人であった。

4. 考察

SCITはアレルギー性鼻炎の唯一の根治療法である。しかし大久保らは治療方法、治療薬両者についての十分なインフォームドコンセントが必要であることからできれば、アレルギー性鼻炎の説明、SCITの説明、それに対する検査は紹介で大学病院などでを行い、HDのSCITに関しては開業医の先生に戻すことが現在のところベストであろうと述べている³⁾。しかしSCITの普及度は低く病院で11.5%、診療所では2%との報告もある⁴⁾。今回のアンケート調査結果では耳鼻咽喉科を専門とした実地医家のSCIT施行率は37%と高率であった。これはアンケートの回収率が18.3% (136名)と低く、SCITに関心の深い実地医家の回答に偏ったためSCIT実施率が高くなった可能性がある。しかしアンケートを配布した745人を母集団としてもSCIT施行率は6.7%と前述の2%を上回った。著者は以前東京都東ブロックの耳鼻咽喉科実地医家117名にアンケート調査を行なった。その結果スギ花粉症については92人(回収率78.6%)中12人、13%、HDアレルギーについては93人(回収率79.5%)中18人、19%のSCIT施行率であった⁵⁾。

SCITは効くという印象がありますかという質問の結果も回収率が低いことを考慮に入れる必要がある。SCITに興味のない実地医家がアンケート調査から除かれている可能性が高く、その結果効くと考える意見、効かないと考える意見が顕著化する可能性があるからである。しかし他に同様の調査結果がなく回収率がアンケート結果にどのような影響を与えたか結論を出すに至らなかった。

実地医家のSCITの有効率に対する印象を調査するにあたり有効率30%はプラセボ程度、60%は抗ヒスタミン薬程度、90%は局所ステロイド薬程度という想定で数値を設定した。その結果SCITの有効率60%以上と答えた実地医家はHDでは55.4%いたのに対しスギ花粉では39.7%であった。HDに比べスギ花粉のSCITの効果への印象はあまり良いものではなかった。スギ花粉標準化アレルギー治療エキスがでる前の印象が影響していると思われる。さらにSCIT (-) 群は有効率60%以上と答えた実地医家はHDで43.8%、スギ花粉では29.1%とさらに悪い印象となった。SCITを施行していない実地医家が将来SCITを行なうためにはまず効果に対する印象から変えていかなければならない。SCIT (+) 群ではHDで74%、スギ花粉でも57.4%の実地医家が有効率60%以上と答えた。しかしSCIT (+) 群においてもその70.8%はアレルギー患者のSCIT施行率は5%以下であった。この施行率が上昇しない理由は副作用、治療期間、注射、臨床効果に関するものが考えられた。著者らが以前調査した副作用出現率はハウスダストで0.38%、スギ花粉1.1%、ダニ4.2%、アルテルナリア7.7%、ブタクサ花粉9.1%、カモガヤ花粉14.3%であった。誤用量投与を避けることは当然として、喘息の既

往合併のある症例, 15歳以下の症例, 感冒, 発熱等気道過敏性亢進が疑われる症例, 皮内反応の強い症例, 抗原量, 濃度増加期間は注意をすることで副作用の出現率を低下させることが可能である⁶⁾。さらに臨床効果についての不満は薬物療法を併用することによって効果発現を速やかにし患者満足度を上げることが可能であり⁷⁾これらの知識の啓蒙がSCIT普及に大事と考えられた。また今回の調査ではSCITはHD, スギ花粉, ブタクサ花粉, カモガヤ花粉以外では行われておらず治療用抗原エキ스가少ないことを指摘する意見もみられた。現在上記抗原においてもHDは対象が喘息患者であり, カモガヤ花粉の治療用抗原エキ스는未だない。今後免疫療法が実地医家に普及するにはSCITと同等以上の効果が得られ簡便でかつ副作用の少ない方法の開発が望まれる。

5. まとめ

- 1) SCIT 施行率は37%と高率であった。しかしアンケート回収率が18.3%と低くSCITに関心のある実地医家の回収率が高かった可能性がある。
- 2) SCIT (+) 群はSCIT (-) 群に比べSCITの有効率が高いと考えている傾向があった。
- 3) SCIT (+) 群の70.8%はアレルギー患者のSCIT施行率は5%以下であった。
- 4) SCITの主な抗原はハウスダスト, スギ花粉であった。
- 5) 実地医家があげたSCITが普及しない原因は副作用,

治療期間, 注射, 効果に関連したものであった。

- 6) 副作用は局所の異常が大部分であったが50人中9人の実地医家がショックを経験していた。

本論分の要旨は第25回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会(於:ベルクラシック甲府,平成19年3月29~31日)において口演し,学会より論文とする推薦を受けたものである。

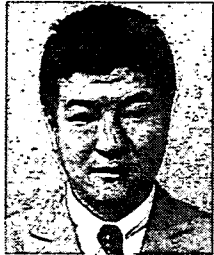
文 献

- 1) Bousquet, J., Lockey, R., et al.: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102: 558-562, 1998.
- 2) Des Roches, A., Paradis, L., et al.: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. No. 6 Specific immunotherapy prevent the onset of new sensitizations in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99: 450-453, 1997.
- 3) 大久保公裕, 後藤 穰: アレルギー性鼻炎に対する減感作療法のインフォームドコンセント. *耳鼻* 44: 396-400, 1998.
- 4) 奥田 稔: 鼻アレルギー基礎と臨床. 医薬ジャーナル社 387, 2005.
- 5) 大西正樹: アレルギー性鼻炎に対するアンケート調査. 日本耳鼻咽喉科学会東京都支部会第166回学術講演会発表, 2005.
- 6) 大西正樹, 池田雅一, 他: 当教室における特異的減感作療法の副作用. *耳鼻* 37: 1073-1078, 1991.
- 7) 大西正樹: Bdp 局所スプレーと特異的減感作療法を併用した22症例の症例抑制効果. *アレルギーの臨床* 17: 50-53, 1997.

抗IgE抗体療法

—基礎から臨床まで

Anti-IgE therapy—bed to clinical



大久保公裕

Kimihiro Okubo

日本医科大学耳鼻咽喉科学教室

◎抗 IgE 抗体(omalizumab ; E25)は、ヒト IgE の定常領域で Fcε 受容体 I と結合する Cε3 に特異性をもつもので、マウスのモノクローナル抗体をベースにして抗原特異的な部分を残し、他の部位をヒト IgG1κ に置換したヒト化モノクローナル抗体である。この抗体の結合部位 Cε3 と血中においてフリーの状態にある IgE の Fcε 受容体 I とが抗原抗体反応により結合すると IgE-抗 IgE 複合体が形成され、その結果フリーの状態の IgE は減少する。さらに、B 細胞の IgE 産生細胞への分化の抑制を生じさせることが確認された。2002 年、2003 年にスギ花粉症を対象にした omalizumab の臨床試験が行われた。ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験では、プラセボとの効果の差はいままでどの花粉症治療薬においても大きかった。またさらに海外では omalizumab と抗原特異的免疫療法を組み合わせ、より効果を増加させる方法も考えられている。



花粉症, 抗IgE, 抗体療法, omalizumab, 免疫療法

花粉症を含むアレルギー性鼻炎では吸入された抗原により感作が成立する(induction phase ; 感作相)。感作とは、IgE がマスト細胞上に Cε3 を介して局在することであり、抗原と架橋する(図 1)。局所あるいは全身で産生された、すでにマスト細胞上にある抗原特異的 IgE がその V 領域で鼻粘膜に侵入した抗原との局所免疫反応が生じる(effector phase ; 効果相)疾患である。

アレルギー性鼻炎の治療では、このアレルギー反応の流れのどの点を抑えるかにポイントがある。抗原特異的免疫療法は一般のアレルギー治療薬(抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬など)がアレルギーの効果相を抑制するのと異なり、アレルギー反応の感作相に症状抑制の発現機序がある。

今回紹介する抗 IgE 抗体 omalizumab (IGE025) も、その作用点が従来のアレルギー治療薬とは異なった特性、感作相と効果相の中間を抑制する効果をもつ抗体治療の薬剤である(図 2)。

抗IgE抗体療法の機序

抗 IgE 抗体(omalizumab ; E25)の効果はマスト

サイド
メモ

免疫療法(減感作療法)

免疫療法(減感作療法)は抗アレルギー薬の効果発現のポイントと異なり、アレルギー反応の感作相と症状発現相の中間より上流にそのポイントがある。この作用ポイントからも、この減感作療法はアレルギー疾患に対する根本的で唯一治療させうる治療法と認識されている。抗原特異的免疫療法は 1911 年に Noon によってアメリカで紹介されて以来、現在まで続いているアレルギー疾患の治療法で、日本より欧米でその評価が高い。また、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は低かった。これは、それまでの市販のスギ治療用エキスの力価が低かったためである。近年、免疫療法に対する世界的なポジションペーパーが出され、WHO でもアレルギー疾患に対する免疫療法を推奨している。

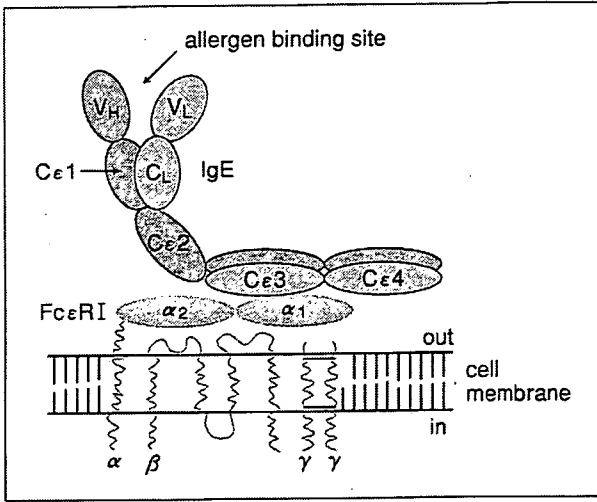


図1 マスト細胞上FcεRIへのIgEの固着⁵⁾

細胞と結合していないIgEと結合し、マスト細胞に結合できないよう制御することによって発現する。OmalizumabはT細胞に対する影響がないため従来の免疫療法とは異なり、根治的な治療法とはならない。しかし、基礎の免疫学的研究からのコンセプトを実際に薬剤にした点では画期的な薬剤である。

1991年アメリカのGenentech社が、ヒトIgEの定常領域でFcε受容体Iと結合するCε3に特異性をもつ抗体を作製した。マウスのモノクローナル抗体をベースにして抗原特異的な部分を残して他の部位をヒトIgG1κに置換したヒト化モノクローナル抗体omalizumabである(図3)。

この抗体が血中のフリーの状態のIgEのFcε受容体Iと結合部位のCε3と抗原抗体反応により結合するとIgE-抗IgE複合体が形成され、その結果、フリーの状態のIgEは減少する(図4)。

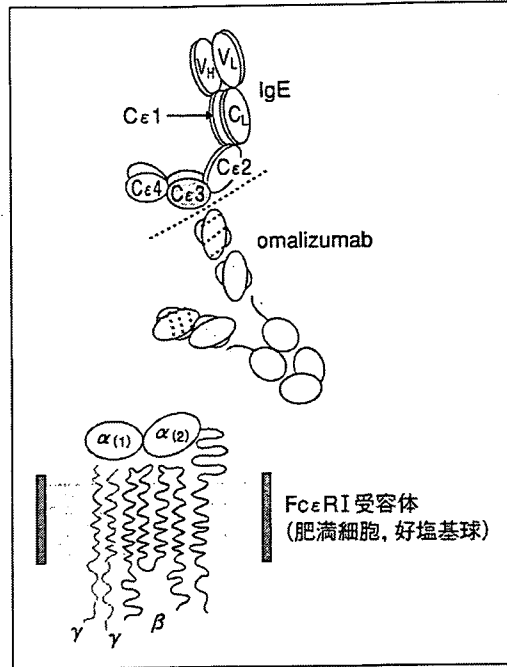


図2 血清中遊離IgEに対するomalizumabの作用点

このためマスト細胞に結合するIgEが減少して抗原が侵入してもマスト細胞と結合し、架橋を生じることが抑制され、アレルギー反応を制御するのである。もうひとつの作用機序としては、B細胞のIgE産生細胞への分化の抑制がある。これはB細胞上の膜結合型のIgEとは反応するために、ε鎖のmRNA発現を抑制することによって生じると考えられている。実際に動物実験ではIgE産生B細胞がほとんど消失すると報告されている¹⁾。

抗IgE抗体療法の効果

欧米では数年前からomalizumabを用いた抗

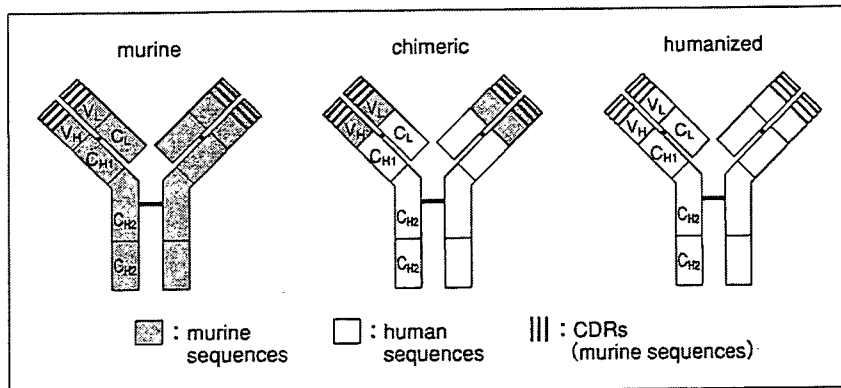


図3 抗体のつくり方

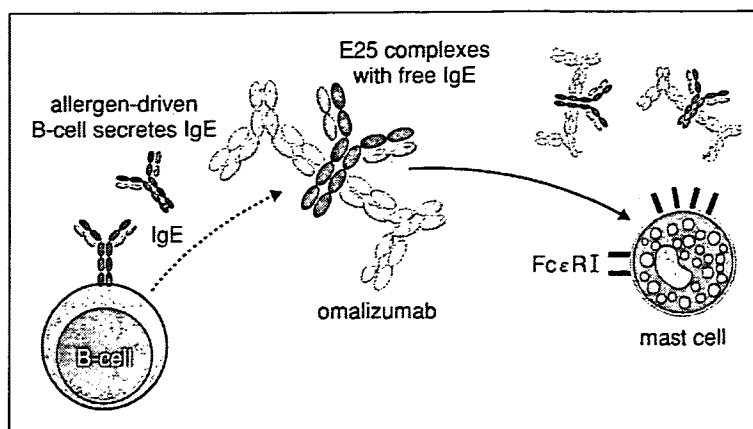


図 4 Omalizumabによるアレルギー反応の抑制

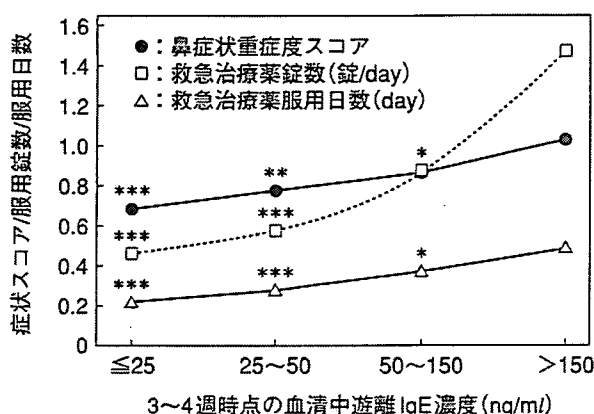


図 5 血清中遊離IgE濃度による各アレルギースコア
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.005$.

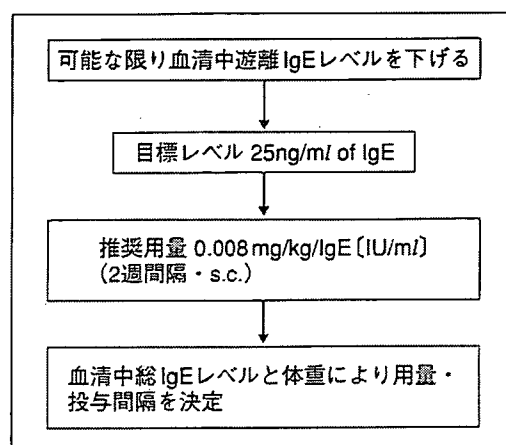


図 6 Omalizumabの用量設定根拠

IgE 抗体療法の治験が皮下注射で行われている。対象疾患はアレルギー性鼻炎とアトピー型喘息であり、日本でも同じ対象に臨床試験が行われている。欧米での花粉症の治験は喘息とは異なり、1回投与量 150 mg あるいは 300 mg で行われていた。Casale らの報告では、これらの用量とプラセボと 50 mg を入れた 4 群の二重盲検比較試験をアメリカのブタクサ花粉症の患者で行っている²⁾。花粉飛散季節を通して、また花粉飛散ピーク時においても 300 mg 群はプラセボと比較し、有意に症状は軽く推移した。この下の用量でも効果があり、用量相関性が認められた。RQLQ (Juniper の QOL 質問票)でも omalizumab は有意な QOL 改善を示した。ヨーロッパでのカバノキ科花粉症でも同様の成績が収められ、救急使用の薬剤の減少も評価されている (図 5)³⁾。

わが国でも 2002 年、2003 年にスギ花粉症を対

象にした臨床試験が行われた。2002 年はプラセボ対照の比較試験であり、2003 年は抗アレルギー薬との比較試験である。詳細は現在執筆中の詳しい論文に譲るが、プラセボとの効果の差はいままでどの花粉症治療薬においても大きかった。投与量は海外が固定量である 300 mg を決め打ちするのに対し、わが国では喘息と同じく、どの程度の omalizumab を使用すれば全身の IgE が消去できるか、実際の計算上での dose concept を使用した (図 6)。

このため、実薬投与群では一様に血中の IgE は検出限界まで減少した。プラセボ群と比べ、鼻の症状はもとより目の症状も有意に減少した。現在厚生労働省に申請準備中で、今後の日本での花粉症治療の幅が大きく広がることになる。またさらに海外では小児でも使用され、omalizumab と抗原特異的免疫療法を組み合わせる免疫療法の効果を

より高める方法も取り入れられている⁴⁾.

文献

- 1) 山下直美：ヒト化モノクローナル抗体. *Modern Physician*, 22 : 513-516, 2002.
- 2) Casale, T. B. et al. : Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 100 : 110-121, 1997.
- 3) Adelroth, E. et al. : Recombinant mAb-E25, an

anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 106 : 253-259, 2000.

- 4) Kuehr, J. et al. : Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 109 : 274-280, 2002.
- 5) Holgate, S. T. : Asthma and allergy—disorders of civilization? *QJM*, 91 : 171-184, 1998.

* * *

アレルギー性鼻炎と QOL

大久保公裕 Okubo Kimihiro

日本医科大学耳鼻咽喉科准教授

要旨 耳鼻咽喉科疾患と QOL には深い関連がある。耳鼻咽喉科は聴覚、嗅覚、味覚などを扱う感覚器診療の場であり、その障害は人から見えず、またその感覚の低下により致命的になることもない。これはまさしく本文でも述べた QOL の概念そのものであり、これら感覚の低下により生活の質(QOL)は大きく低下する。しかし、現在耳鼻咽喉科疾患で QOL の対象になり、質問票が開発されているのはこの「アレルギー性鼻炎」と「頭頸部癌」のみと考えられる。耳鼻咽喉科疾患の治療向上がこの QOL 向上にあるとするならば、早急に耳鼻咽喉科領域を網羅できるような QOL の質問表の開発が必要になるであろう。

Key Words 耳鼻咽喉科, 花粉症, 抗ヒスタミン薬, 初期治療

はじめに

アレルギー性鼻炎が慢性疾患の範疇から、生活に支障を及ぼす病気として「生活習慣病」の一つとして取り上げられるようになった。これはアレルギー性鼻炎が致死的な疾患ではなく、疾患により「生活の質」つまり QOL (Quality of Life) が障害を受ける疾患だからである。この QOL という言葉には「生活の質」の他にも「生命や生存の本質」などの意味をもつ。当初は QOL の著しく低下するがん疾患の領域で使用され始めた。WHO では「一個人が生活する文化や価値観の中で目標や期待、基準、関心に関連した自分自身の人生の状況に関する認識」と定義されている¹⁾。このため QOL は人種や文化、

生活環境などにより、大きく差が出る指標ともなっている。臨床の場ではただ単に QOL の低下を防ぐ、QOL の悪化を防ぐなど、漠然とした内容で使用されている。この漠然とした QOL の向上、低下を把握するため聞き取り調査や質問票による検討が行われている。現在の主流である質問票による調査方法には全般的な健康をチェックする疾患特異性によらないもの(代表的なものでは SF-36)と疾患に特異的な QOL を調査するものがある。

福録らは、SF-36を使用したアンケート調査で通年性アレルギー性鼻炎ではその鼻症状のうち、鼻閉が QOL のスコアにもっとも影響を与える因子であったと報告している²⁾。一方、アレルギー性鼻炎に対して特異的なものでは、現在 Juniper の質問票があるの

みであり、欧米で評価が確立している³⁾。この QOL 評価でも患者の重症度と QOL スコアは相関すると報告されている。しかし、先に述べた理由で生活様式の異なる日本では Juniper の質問表で日本人のアレルギー性鼻炎に関して、適正であることを確認しないと日本では使用できない。このため、日本アレルギー協会の奥田稔会長が中心となり、日本独自のアレルギー性鼻炎 QOL 質問表を作成することになった。以下、鼻アレルギー QOL 質問表の標準化への過程と質問票使用の現状を述べる。

QOL の項目の作成

アレルギー性鼻炎診療のなかでの患者の訴えから標準的と考えられた32

項目から検討を行った。QOLの程度は症状なし、軽い(弱い)、中くらい、重い(強い)、非常に重い(非常に強い)の5段階評価とした。Juniperの質問票では評価は6段階であるが、今回は自己記入する際に判定しやすいように考えたからである³⁾。まずこれを新橋アレルギーリウマチクリニック、日本医科大学、千葉大学、独協医科大学、東京大学大学院、西日本病院の耳鼻科、および大阪大学保健学科でアレルギー性鼻炎QOL質問票をアレルギー性鼻炎患者に施行した。総症例数412例、解析症例数261例であった。コントロールの健常者では1,216例、解析症例数は608例であった。15歳以下や年齢不明例、アレルギー性鼻炎の治療症例を除いて解析した。アレルギー性鼻炎患者は男性40.6%、女性59.4%で、健常人は男性77.0%、女性22.9%であり、健常人にやや偏りが認められた。アレルギー性鼻炎患者の内訳は花粉症が全体の73.6%と多く、通年性アレルギー性鼻炎の症例は少なかった。ここ1~2週間のアレルギー性鼻炎自体の症状は水っばな、くしゃみ、鼻づまり、鼻のかゆみ、目の痒み、涙目の6項目を聞いた。その程度は図1の通りで健常人にはアレルギー性鼻炎様症状は認められなかった。

32項目のQOLのうち、症状のために影響を受けるQOL項目を検討した。陽性度、それぞれの症状の程度との相関、それぞれの項目間での相関などを検討し、QOL項目の選択を行った。QOLの項目の検討ではその質問が幅広く、また数多く集めなければならないが、鼻アレルギーが致死的な疾患ではなく、患者の意識も重要な疾患とはかけ離れているため実際に施行する

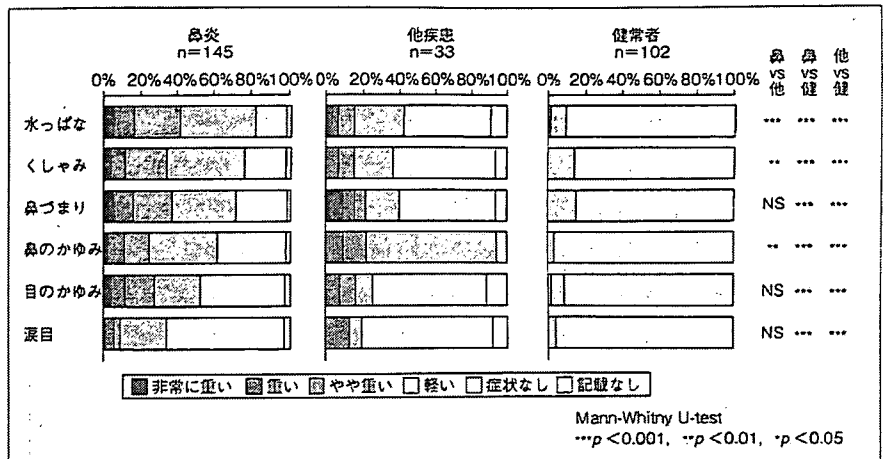


図1 ●疾患と鼻・眼の症状の程度の相関(第3次調査票)一弁別感受性一

図2 ●日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票

QOL 質問票の項目は、アレルギー性鼻炎のQOLを評価できる最小限のものとするべきと考えられるためである。また、選択する項目はQOLの構成因子を満たすことも重要な条件となる。一般的にQOL質問票ではいくつかの調査項目をQOLの構成要素(因子)に帰属させて測定している。しかし、QOLの定義が十分に明確ではない

め、その構成因子は作成者ごとに異なっている。QOLの先進領域であるがん治療の分野では、1990年 Schipper が提唱した精神心理的事項(うつ、不安など)、身体的事項(疼痛、嘔吐など)、活動性事項(日常生活、運動能力、職業活動、家庭活動など)、社会的事項(社会生活、友人関係、職場関係など)の4つに構成因子を分類している。こ

の構成因子はQOLの基本項目であり、最終的にそれに疾患特異的項目を追加して疾患専用のQOL質問票が作成されるとしている⁴⁾。

アレルギー性鼻炎における構成因子はこのがんの領域とは異なるが、基本項目に大きな変化はない。今回の質問表では現在まで作成されているのがん領域、高血圧領域などを考慮し、以下の6因子とした⁵⁾⁶⁾。

- ①日常生活能力
- ②社会生活
- ③精神情緒
- ④知的機能
- ⑤身体機能
- ⑥生活満足度

この構成因子で因子数を6としてそれぞれの項目の因子分析を行い、それぞれの因子内の項目を定め、項目削除の助けとした。細部の項目調整は後の詳しい論文に譲るが、このような調整の末、日常生活能力：5項目、社会生活：3項目、精神情緒：3項目、知的機能：3項目、身体機能：3項目、生活満足度：1項目の計18項目にした。

信頼性, 妥当性

次に重要なのは「信頼性, 妥当性」の検討である。何度測定しても同じ評価対象に同じ結果が得られるかどうかの信頼性、測定のための評価尺度に加えて評価したいものを間違いなく測っているかどうかの妥当性である。花粉症の場合、外的条件が日によって異なるために信頼性の検討は難しいが、通年性アレルギー性鼻炎での検討(test-retest reliability)では信頼性は良好であった。また、信頼性では各項目が全体として同じ概念を示す度合いを指

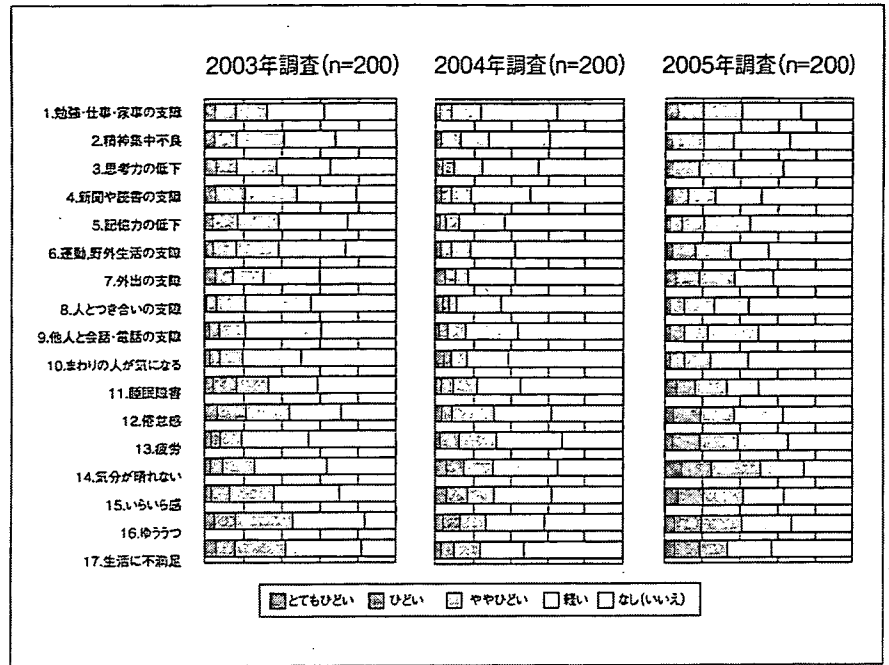


図3 ●2003～2005年までの一般的スギ花粉症患者のQOLの変化

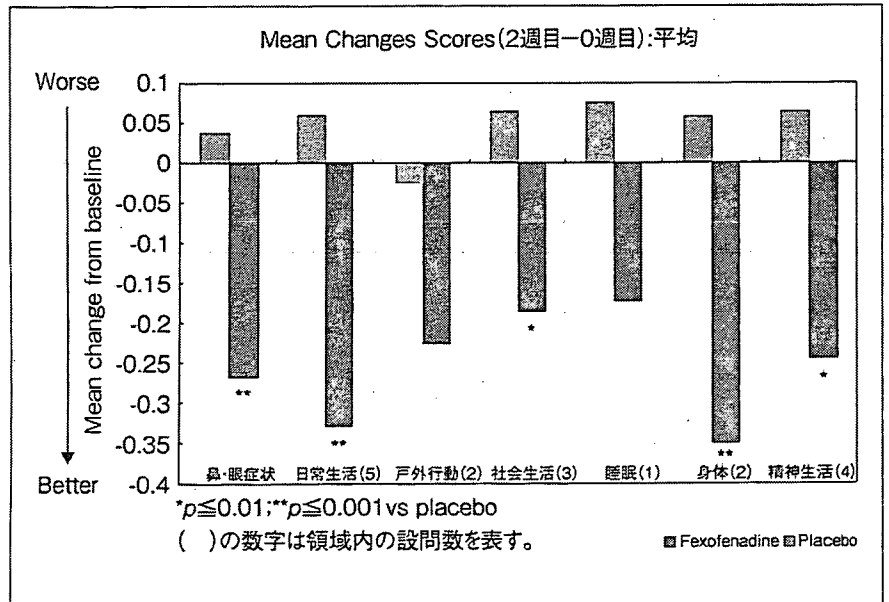


図4 ●第2世代抗ヒスタミン薬のプラセボ対照比較試験(RCT)

標とするCronbach α の係数を求めることが必要になる。ちなみに、アレルギー性鼻炎QOLの18項目の新調査票に対応する32項目の旧調査票QOL項

目の回答をもとにCronbach α を算出したところ高い値を示し、この新調査票での内的一貫性があることが示された。妥当性の検討は各項目が仮に設定

する身体的、精神的、活動性の仮尺度のなかで異なった次元を十分に測定しているか否かを、主成分分析の手法を用いて検討することなどが必要となる。それぞれの因子負荷量の検討で18項目がいくつかのグループで異なった次元を測定していることが判断された。また、簡易型 Juniper の結膜炎鼻炎 QOL 質問表との相関が良く、外部基準との相関性を示すことができた (concurrent validity)。全体的な Validation に際し、応答性 Acceptability として性別分布、妥当性 Validity として基準妥当性 criterion validity でフェイススケールと Juniper の相関性、尺度妥当性 scaling validity として項目別最高、最低スコア率、項目別スコア年齢階層、性別分布が行われ、信頼性 Reliability についてもクリアした。最終的に調整が行われ、因子は当初と数は同じであるが、

- ①日常生活
- ②戸外活動
- ③社会生活
- ④睡眠
- ⑤身体
- ⑥精神生活

の6因子となった。この結果、図2のような QOL 調査票が出来上がった⁷⁾。

QOL 質問票を使用した臨床研究

この質問票を用いて行った臨床試験について説明し、どのような利用が適しているかを考える。

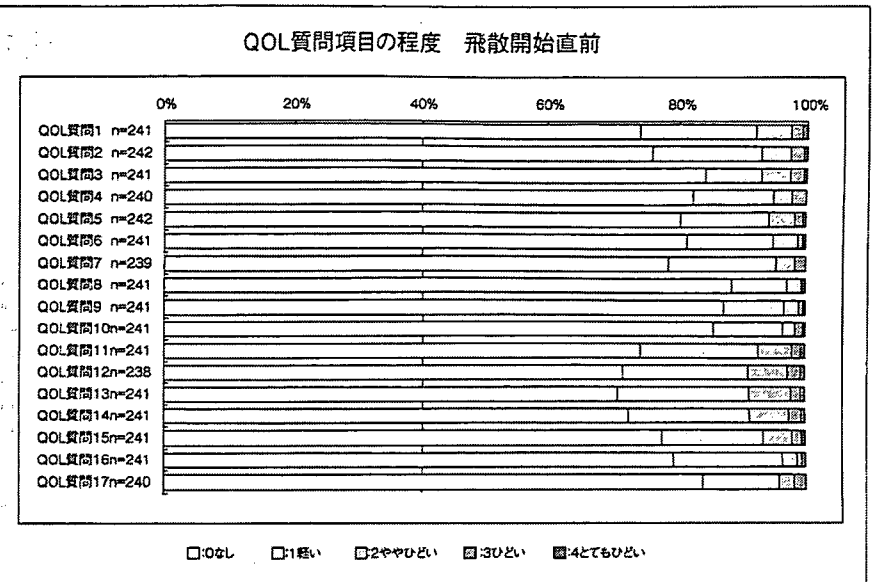


図5 ● QOL 質問項目の程度 飛散開始直前

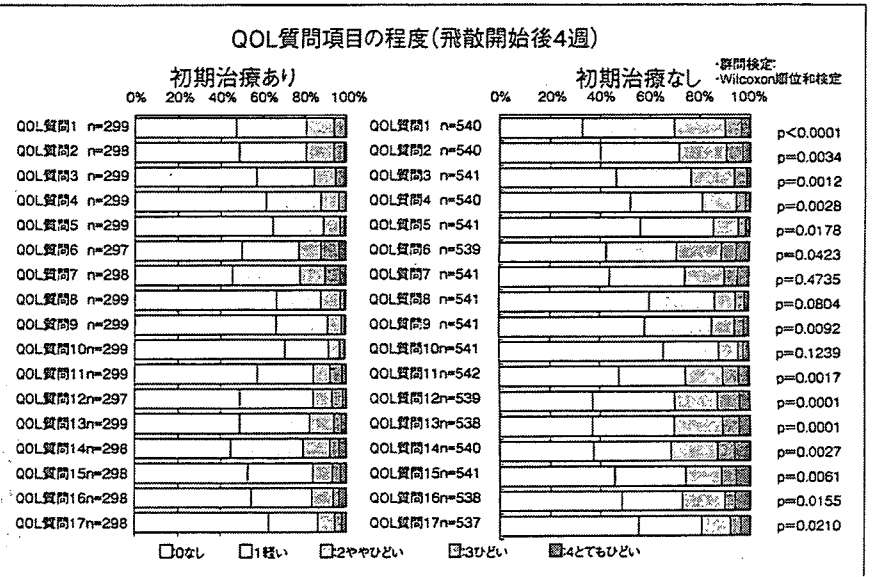


図6 ● QOL 質問項目の程度 (飛散開始後4週)

1. 2003~2005年までの一般的スギ花粉症患者の QOL の変化 (図3)

2003~2005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, No.1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。

2003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年は大量飛散花粉量であり、そ

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⁸⁾。

2. 第2世代抗ヒスタミン薬のプラセボ対照比較試験(RCT) (図4)

スギ花粉症のボランティア206名を対象に同意を得て試験を行った。2003年2月21日から7日間でランダム化し、2重盲検下に塩酸フェキソフェナジン(FEX: 60mg錠×2/日)とプラセボ(PLA)を割り付け、2月27日～3月13日の花粉の本格飛散時期に14日間投与した。試験開始時、1週間目、2週間目にそれぞれJRQLQでQOL調査を行った。また各アレルギー症状をアレルギー日記にて調査した。

ランダム化期間である無治療期間(ベースライン)のJRQLQパートIIの平均QOLスコアはPLA群0.89でFEX群1.00であり、2月の最終週にはスギ花粉症患者はすでにQOLが阻害されていた。領域ではとくに日常生活、戸外活動のQOLが悪化し、社会生活の悪化は少なかった。この関連QOLのパートIIはもちろん、パートI、IIIもFEX群ではベースラインより有意に改善していた。一方、PLA群はQOL領域の戸外活動以外はベースラインと比較してすべて悪化していた。パートIIの領域ごとでは日常生活、社会生活、身体機能、精神生活の4つの領域でPLA群と比較し、有意に改

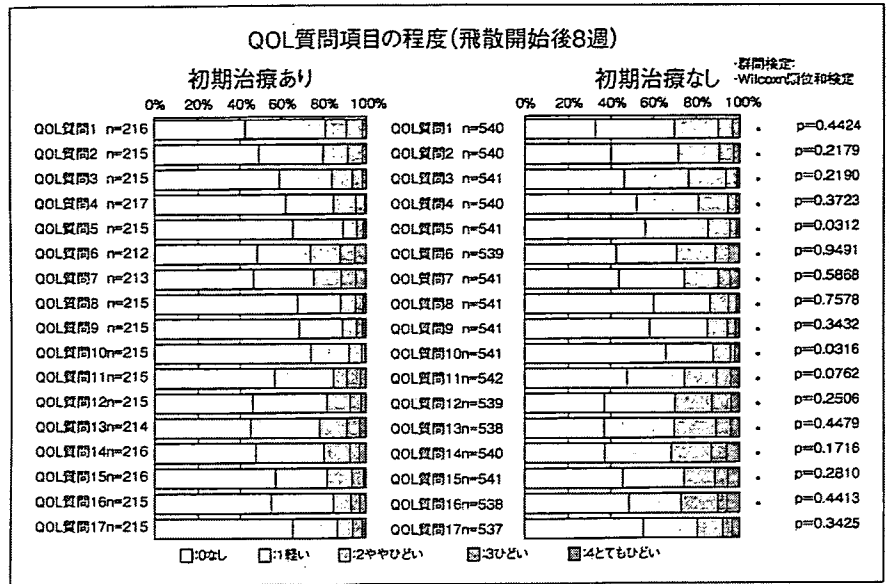


図7 ● QOL 質問項目の程度(飛散開始後8週)

善していた。症状は投与1日目からFEX群がPLA群と比較し有意にそのスコアを低下させた⁹⁾。

3. 第2世代抗ヒスタミン薬の初期治療の検討

試験の目的は第2世代抗ヒスタミン薬の初期治療の有用性について検討することである。共同研究を行った大学病院およびその関連施設を受診したスギ花粉症の患者を対象に、頻用される塩酸エピナスチンを用いて、初期投与群(n=235)、飛散後投与群(n=536)に分けた。鼻症状ならびにQOLスコアの変化について、JRQLQ No.1を用いてその有用性の評価を行った。評価時期は飛散開始前、開始後4週目と8週目で行った(図5～7)。

初期療法群では、すべての領域において飛散後投与群、未治療群に比べて飛散開始4週目まですべての領域でJRQLQ No.1のパートIIの平均QOLスコアが有意に低く抑えられていた。

飛散後投与群でも8週間目では初期治療群と比較して差のないQOL領域があり、花粉症後期の症状だけであれば飛散開始後からの治療でよいことを示すことができた⁹⁾。

4. アレルギー性鼻炎、とくに花粉症のQOLの考察

いくつかの臨床試験の検討によって、本格飛散期においてスギ花粉症患者のQOLが有意に低下していることがわかった。とくにJRQLQでは鼻・眼の症状のすべての項目が障害されていたことから、くしゃみ、鼻水、鼻づまりという3症状による影響が大きいと考えられた。そのなかでもっとも悪化するのは日常生活、戸外活動であった。さらに花粉症の治療として最も一般的である第2世代抗ヒスタミン薬が花粉症の症状改善に有効であることがわれわれの検討から証明された。この有効性は単に症状改善だけではなく、患者のQOLの改善も証明された。記

載した図4の試験は、花粉症で初めてのQOLをエンドポイントとした2重盲検比較試験であり、現在の一般的な治療の正当性を検証した重要な試験と考えられる。また、RCTではないが、他施設の臨床試験の結果によって初期治療のエビデンスを示した。第2世代抗ヒスタミン薬の初期治療は花粉飛散開始後、4週間までは有意に飛散開始後からの治療より症状、QOLとも良くなった。8週目でもまだ有意な差があるQOL項目もあり、初期治療が症状だけでなく、QOL向上にも良いことを示した。疾患が患者自身に与える影響を詳細に知る手法としてだけでなく、QOL調査によって得られた患者の意見を他の患者を治療する際にフィードバックすることにより、よりよい疾患状態の把握が可能になるといふ点においてもQOL評価は重要である。

しかしさまざまなQOL調査票があり、目的によって使用方法が異なるため、利用に二の足を踏んでおられる医師も

多いと思われる。しかし、こうしたQOL質問票は実地診療をされている医師らにとっても、花粉症飛散期の多忙な時期の時間的節約に役立つ意義あるものと考ええる。

●引用・参考文献●

- 1) WHO QOL Group : Development of WHO QOL : Rational and Current Status. *Int. J. Mental Health*, 23 : 24-56, 1994.
- 2) 福録恵子, 荻野敏 : 通年性アレルギー性鼻炎患者のQOL : SF-36を用いて. *アレルギー*, 50 : 385-393, 2001.
- 3) Juniper, E. F., Guyatt, G. H., Dolovich, J. : Assessment of quality of life in adolescent with allergic rhinoconjunctivitis : development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 93 : 413-423, 1994.
- 4) Schipper, H., Clinch, J., McMurray, A., et al. : Measuring the quality of life of cancer patients : the Functional Living Index-Cancer : development and validation. *J. Clin. Oncol.*, 2 : 472-83, 1984.

- 5) Croog, S. H., Levine, S., Testa, M. A., et al. : The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N. Engl. J. Med.*, 314 : 1657-1664, 1986.
- 6) Aaronson, N. K., Bullinger, M., Ahmedzai, S. : A modular approach to quality-of-life assessment in cancer clinical trials. *Resent Results Cancer Res.*, 111 : 231-249, 1988.
- 7) 奥田稔, 大久保公裕, 後藤稜, 他 : 日本アレルギー性鼻炎QOL標準調査票(2002年度版). *アレルギー*, 52 : 21-56, 2003.
- 8) 大久保公裕, 岡野光博, 岡本美孝, 他 : 花粉症のQOLからみた各種治療法の評価と新しい治療法開発の基礎的研究. 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 花粉症のQOLからみた各種治療法の評価と新しい治療法開発の基礎的研究 平成14年度から16年度総合研究報告書. 2005. pp. 8-11.
- 9) Okubo, K., Gotoh, M., Shimada, K., et al. : Effect of fexofenadine on quality of life of Japanese cedar pollinosis patients. *Allergol Int.*, 53 : 245-254, 2004.

臨牀看護

2007年 9 月号

特集●スローエイジングとアンチエイジング

臨牀看護 第33巻第12号 2007年10月臨時増刊号

綜 説

スギ花粉症に対する新たな 抗原特異的免疫療法（減感作療法）

大久保 公裕* 後藤 穰*

要 旨

スギ花粉症は現在、国民病ともいわれている疾患である。治療では薬物療法が主体となっているが、対症療法であり、根本的な治療法は抗原特異的免疫療法だけである。しかし副反応の問題などから現状を打破するにはこれを減少させ、効果を増強させる目的で、舌下免疫療法、組み換え主要アレルゲン免疫療法、ペプチド免疫療法、CpG 結合アレルゲン免疫療法、抗体療法との併用療法、などが試み始められている。

舌下免疫療法のメカニズムは完全に解明されていないが、効果を認める論文も多く、われわれの施設でもスギ花粉症への効果を確認している。より副反応が少なく、有効性の高い免疫療法を開発していくことが免疫療法を実際の臨床の場に普及させる必要条件と考える。

はじめに

アレルギー疾患のなかでもアレルギー性鼻炎は、I型アレルギー疾患の典型であるため抗原がなければ症状は出現しない。言い換えれば、原則的には抗原除去・回避をすれば症状を抑えることが可能である。しかし、どのぐらいの抗原量にまで減少させれば症状が軽症化するかというエビデンスは存在せず、患者指導として多くの医師が実践しているにもかかわらず効果は検証されていない。現在もっとも汎用されているアレルギー治療は薬物療法であるが、これらは惹起された後のアレルギー反応を拮抗する効果を狙っており、対症療法にすぎないといえる。

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抗原特異的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 induction



図1 免疫療法風景

phase（誘導相）に治療効果が作用すると考えられている。免疫療法は、1911年に Noon が Lancet に報告して以来¹⁾、90年以上の歴史がある治療法で、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、一般的にならない理由には、通院が面倒である、アナフィラキシー

* Kimihiro OHKUBO, Yuzuru GOTO 日本医科大学耳鼻咽喉科

【連絡先】 ☎ 113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-6 日本医科大学耳鼻咽喉科

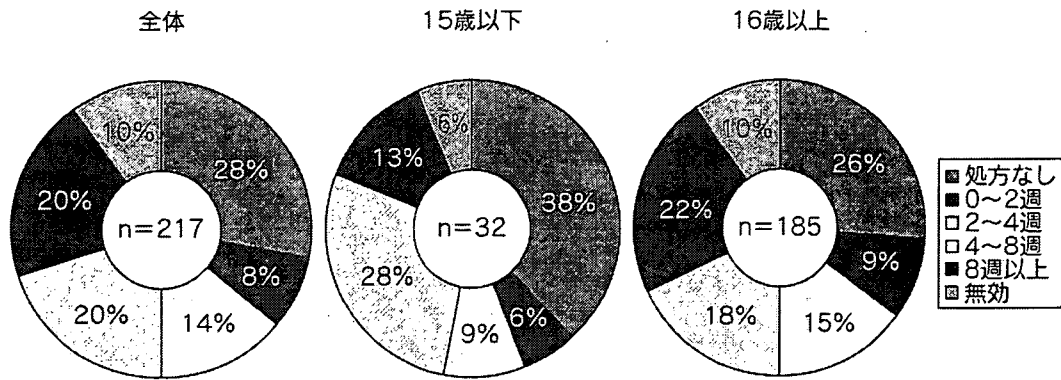


図2 平成17年(2005年)スギ花粉症に対する免疫療法の効果

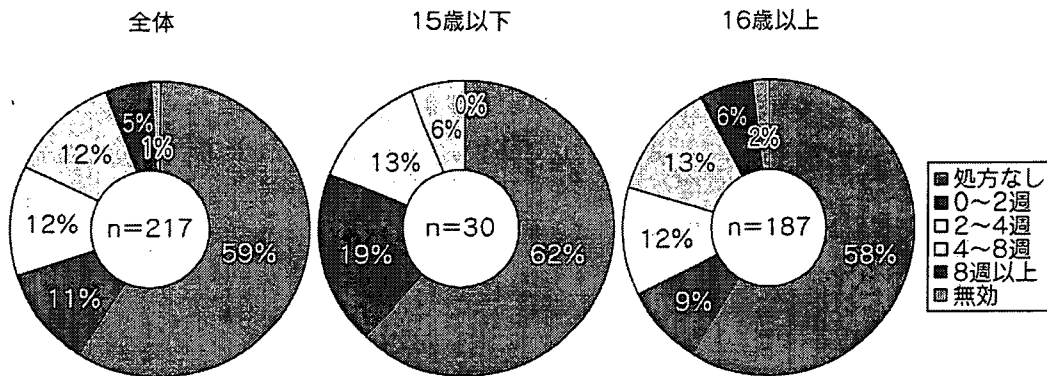


図3 平成18年(2006年)スギ花粉症に対する免疫療法の効果

ショックなどの副反応が起こるといったことが考えられる。残念ながら本邦では、スギ花粉症に対してでも免疫療法は限られた施設だけで行われているのが現状であり、欧米よりも普及していない(図1)。

またこの免疫療法を簡便にするために抗原の投与ルートを換えた舌下免疫療法や、より効果的にするためにTh1細胞の活性化を図る方法論が近年開発され始めている。Th1誘導アジュバントを用いた免疫療法ではMPL(monophosphoryl lipid A), CpGモチーフやツベルクリンなどの可能性があげられている。

本稿では現状の免疫療法の効果の限界と、現在医師主導の臨床試験として行われている舌下免疫療法、さらにhygiene hypothesisに基づいたTh1誘導アジュバント免疫療法についてレビューとして解説する。

I. 現状の特異的免疫療法の効果

日本医科大学付属病院における2005年(図2)、2006年(図3)のスギ花粉症に対する免疫療法の効果を評価した。2005年は東京都では10,000個/cm²以上の大量飛散であり、2006年は1,500個/cm²の少量飛散だった。使用エキスは標準化スギ花粉症治療エキスで、評価基準はスギ花粉飛散季節において2週間以上継続する重症度が軽症以下のものを有効例とした。有効例については薬剤の使用量も調査した。

スギ特異的免疫療法施行例はどちらの年も217名であった。花粉飛散の多かった2005年は軽症以下だった有効は90%であり、全体の28%は薬剤を使用しなくてもシーズンを乗り越えることができた。花粉飛散が多くても50%

表 舌下免疫療法の投与スケジュール

	1週目 (2 JAU)	2週目 (20 JAU)	3週目 (200 JAU)	4週目 (2,000 JAU)	5週目 (2,000 JAU)
1日目	1滴	1滴	1滴	1滴	20滴
2日目	2滴	2滴	2滴	2滴	
3日目	3滴	3滴	3滴	4滴	
4日目	4滴	4滴	4滴	8滴	
5日目	6滴	6滴	6滴	12滴	20滴
6日目	8滴	8滴	8滴	18滴	
7日目	10滴	10滴	10滴	20滴	

の症例はスギ花粉飛散季節3カ月間を通して4週間以内の服薬で軽症以下に重症度を抑えることができた(図2)。一方、花粉飛散の少なかった2006年の有効率は99%で、全体の59%は薬剤を使用しなくてもシーズンを乗り越えることができた。また82%の症例はスギ花粉飛散季節3カ月間を通して4週間以内の服薬で軽症以下に重症度を抑えることができた(図3)。また免疫療法の特徴に小児のほうが有効率が高いということもデータからわかり、これは特に大量飛散年で小児での有用性が検証できた(図2)。

免疫療法の利点として、治療終了後も効果が持続すること、すなわち長期寛解が期待できる点が挙げられる。スギ特異的免疫療法終了後4年経過した症例による検討では、約70%の患者が日常生活に支障がないかあっても少し困る程度と答えている²⁾。さらに、約3割の症例は薬剤の使用が1週間未満でも日常生活に困らないという結果だった。

II. 新たな免疫療法

1. 舌下免疫療法——より安全で簡便な免疫療法を目指して

われわれは舌下 Ag-IT をスギ花粉症に対して倫理委員会に承認をうけて1999年より2007年まで引き続き行っている³⁾。本稿では2004年の舌下 Ag-IT の効果を他の治療法と比較し



図4 舌下免疫療法

スギ抗原エキスを食パンの小片に滴下し、2分間舌下に保持する。

たオープン試験について報告する。

希釈液で希釈した2JAU/mlから2,000JAU/mlのスギ抗原エキス(実薬群)を点鼻容器に入れて使用した。

投与開始時の抗原エキスの濃度は、十分な安全域である2JAU/mlとし、段階的に濃度を高め、最終的な維持量を2,000JAU/mlとした。投与は、調製したエキスを1(約50 μ l)~20滴(約1ml)、食パンの小片(1.5cm角程度)の上に滴下したうえで、2分間舌下に保持し、その後吐き出して行った(図4)。

投与スケジュールは1~4週目までは毎日で、5週目では最高濃度20滴を1週間のうち2回、6週目以降は季節を通じて1週間に1回、抗原エキス2,000JAU/mlを20滴舌下に投薬した

日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票 (JRQLQ No1)

アレルギー性鼻炎(花粉症を含む)患者さんへ

現在の生活では、体の病気を治すだけでなく、患者さんがよりよい生活ができるよう治療すべきという考えが広まっています。そこであなたの病気がどれ位生活を障害し、治療により改善されるか調査するものなので、ご協力下さい。これは診療上の費用に限り、あなたのプライバシーは固く守られます。

以下の問いは難しく考えずと答えられないかも知れませんが、あなたの印象で答えてください。

I 最近1~2週間でもっともひどかった鼻・眼の症状の程度について✓印をそれぞれつけて下さい。

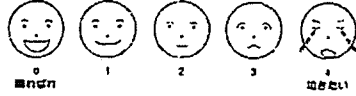
鼻・眼の症状	1(症状なし)	2(やや軽い)	3(やや重い)	4(かなり重い)	5(非常に重い)
水っぽさ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
くしゃみ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
鼻づまり	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
鼻のかゆみ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
目のかゆみ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
涙目(ほみだめ)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II の症状(鼻・眼)のために、同じく最近1~2週間でもっともひどかったQOL質問項目の程度について✓印をそれぞれつけて下さい。Iの症状(鼻・眼)と関係がないことがはっきりしている項目はなしの口に×印をして下さい。

QOL質問項目	1(症状なし)	2(やや軽い)	3(やや重い)	4(かなり重い)	5(非常に重い)
1. 勉強・仕事・家事の支障(さしさわり)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 精神集中不良	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 居眠りの低下(考えがまとまらぬ)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 新聞や読書の支障(支障)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 記憶力低下(もの覚えが悪い)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. スポーツ、ピクニックや野外活動の支障	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. 外出の支障(支障)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. 人とつきあいの支障(支障)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. 他人と会話、電話の支障(さしさわり)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. 住む場所の人の気配に当る	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 11. 睡眠障害(寝りが良くない)
- 12. 倦怠(びんだり)感(ささい)
- 13. 疲労(つかれやすい)
- 14. 気分が落ちない
- 15. いらいら感
- 16. ゆうつ
- 17. 生活に不満足

III 総括的状態
最近1~2週間のあなたの状態(症状、生活や気分を含めて)全般を表わす顔の番号に○印をつけて下さい。



記入例(記入例) (記入例) (記入例)

●これ以下は記入しないで下さい。

氏名	カルタゴ	年齢	性別	男・女
病名	アレルギー性鼻炎	入院日	平成	年 月 日
医師	佐藤 (内科)	治療	薬物療法、免疫療法、手術	
入院科	アレルギー科	アレルギー	治療	
QOLスコア	なし 0点、軽い 1点、中くらい 2点、重い 3点、非常に重い 4点			
合計スコア				
質問用スコア				
① 1~5 日常生活	点	⑥ 6, 7 戸外行動	点	
② 8~10 社会生活	点	⑦ 11 睡眠	点	
③ 12, 13 身体	点	⑧ 14~17 精神状態	点	

(医師) 記入時の治療の詳細をこの欄に記して下さい。

(注) 印刷用紙、複写、転写、改訂

図5 日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票 (JRQLQ No 1)

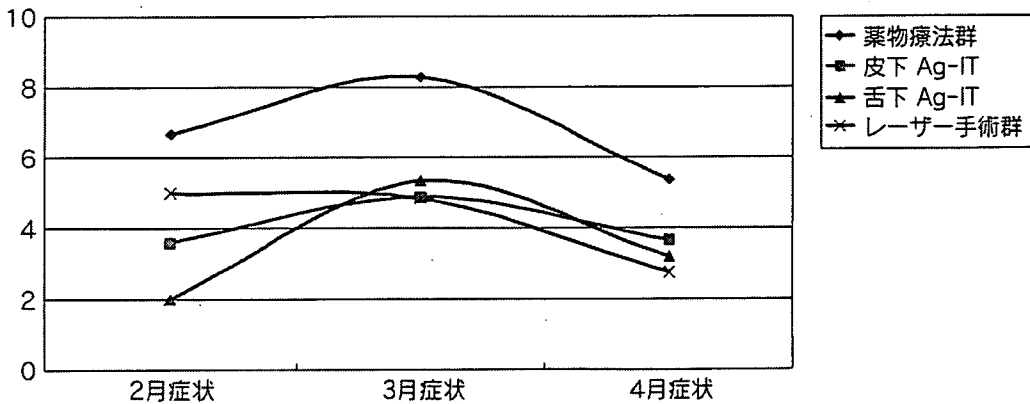


図6 スギ花粉飛散中の JRQLQ No 1 による症状スコアの推移

(表). なお、スギ・ヒノキ科花粉飛散時期に花粉症症状を示す患者に対しては、抗ヒスタミン薬などの対症療法を行ったが、服薬は頓用で行い、患者に服薬した日をアレルギー日誌に記録するよう指示した。

2004年のスギ・ヒノキ花粉飛散数は千代田区で481個/cm²と平年よりかなり少なかった。

この年に3回以上JRQLQを評価した43例を対象とした。内訳は舌下Ag-IT群6例、皮下Ag-IT群13例、薬物療法群18例、レーザー手術群6例である。エンドポイントは日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票(JRQLQ No1)のI, II, IIIのスコアで検討した(図5)。

Iの項目の自己記入での症状スコアではどの

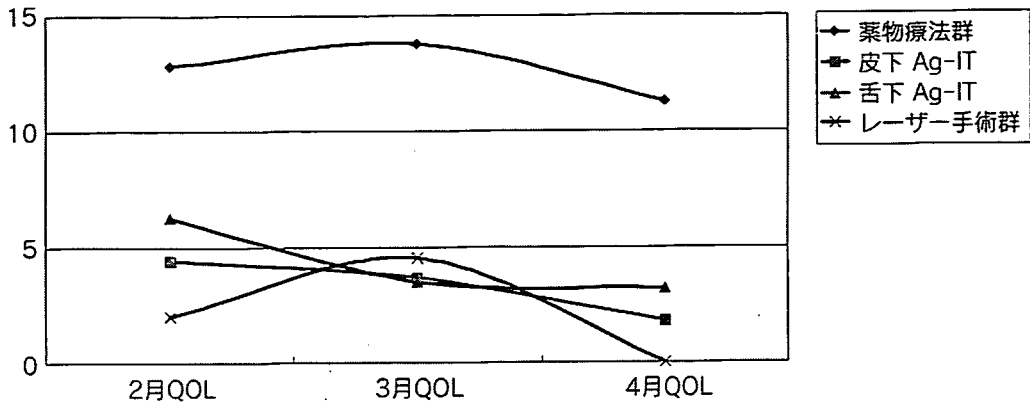


図7 スギ花粉飛散中のJRQLQ No 1によるQOLスコアの推移

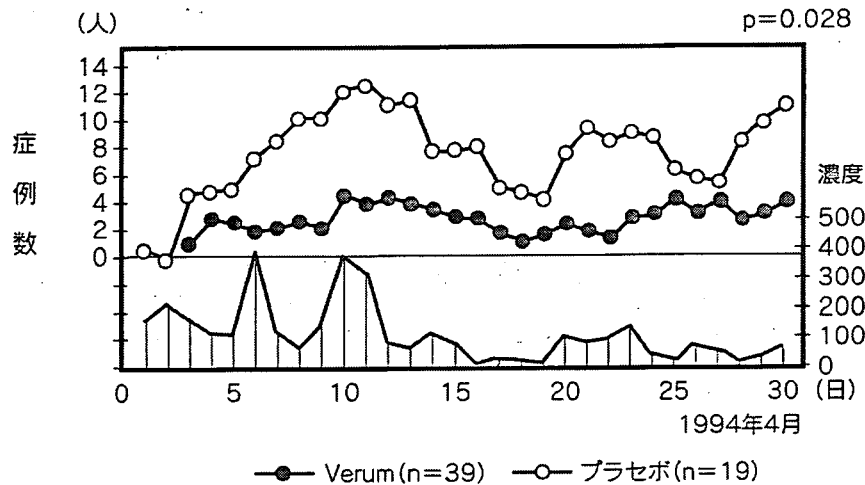


図8 イネ科花粉症におけるPollinex Quatroの効果

群も有意差がなかったが、花粉飛散のピーク時も含めて舌下 Ag-IT は症状スコアが通常の Ag-IT やレーザー手術と同じように低く推移する傾向が認められた (図6)。実際の QOL を示すⅡの項目では2月、4月こそ通常の Ag-IT やレーザー治療と比較すると悪化しているようであるが、有意差はなかった。また薬物療法群よりすべての季節を通じて低いことが示された (図7)。また副反応は舌下 Ag-IT 群を含む全症例に生じなかった。

2. アジュバント特異的免疫療法——より短期で効果的な免疫療法を目指して

a) MPL を用いた免疫療法

MPL はサルモネラ菌 (*Salmonella minnesota*) 細胞膜からの抽出成分である。LPS として認識され、Th1 誘導性の生体反応が生じる。癌の免疫療法ではすでに承認されている生物製剤である。hygiene hypothesis の概念から Th1 誘導能力が高く、Th2 を抑制する。これには TLR (toll-like receptor) 4 と TLR2 を介した反応であることがすでに発表されている⁴⁾。この MPL をアレルゲンに結合させ、免疫療法治療薬として作製したのが、allergy therapeutics (英

国)の短期免疫療法薬(皮下注射用)であり、抗原特異的にこのTh1とTh2のバランスを変化させる。さらにこの免疫療法用のアレルゲンは他にもグルタルアルデヒドとの重合、チロシン結合でアレルゲン性を減弱させている。このため、アレルゲン高用量を投与することが可能になり、さらに早期の効果発現、短期(4回投与)での治療を可能にしている。

すでにグラス抗原についてはヨーロッパで発売され、臨床試験でも高い効果を上げている(図8)⁵⁾。実際の試験でも抗原特異的なIgGの増加と季節に伴うIgEの増加の抑制を示している。通常の免疫療法と異なり、季節前投与でその年の症状を抑えることを目標とするが、3年間程度の連続施行で経年的な効果が生じると考えられている。さらにこのMPLを用いた舌下免疫療法もすでにヨーロッパでは試験が始まっている。現在、日本でのスギ花粉抗原での免疫療法の開発準備も始まっている。

b) CpG-DNA免疫療法

一般的に細菌のDNAはメチル化を受けずにシトシン(C)とグアニン(G)が結合したCpGという塩基配列を多数含んでいる。われわれ人間は進化によってそのDNAがメチル化を受け、この細菌に含まれるCpGの塩基配列に対してTLR9という受容体を介して反応し、Th1誘導を行う。前述のMPLもこのシステムを使用してTh1誘導を起こしていると考えられている。この免疫療法のなかでも特にCpGとアレルゲンを結合させたものが、安全性の面、効果の面からも有効であると報告された。実際の臨床面での応用が試みられ、ブタクサ花粉アレルゲンとCpG-DNAを結合させたAmb A1-AIC (allergen-linked immunostimulatory sequence phosphorothioate oligodeoxyribonucleotide)の臨床試験が行われ、6回の注射による投

与で2シーズン目の症状をも部分的に抑制した⁶⁾。現在、日本ではスギ花粉症のためのワクチン開発の準備が行われている。

おわりに

免疫学研究とそのテクノロジーの進歩により、代替ルートの免疫療法はすでに欧州で確立し、広く臨床にも使用されている。また仮説であったhygiene hypothesisによる治療の方法論が確立されつつある。特に抗原と組み合わせた方法論は理論的にはアレルギー疾患の最強の治療となりうるものである。しかし、ヒトにおける臨床はまだ少なく、今後より安全で効果の高い免疫療法を考えてゆかなければならない。

文 献

- 1) Noon L : Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1 : 1572-1573, 1911
- 2) 奥田 稔 : 鼻アレルギー—基礎と臨床. 医薬ジャーナル, p361, 1999
- 3) Gotoh M, Okubo K : Sublingual immunotherapy for Japanese cedar pollinosis. *Allergol Int* 54 : 167-171, 2005
- 4) Martin M, Michalek SM, Katz J : Role of immune factors in adjuvant activity of Monophosphoryl Lipid A. *Infect Immun* 71 : 2498-2507, 2003
- 5) Drachenberg KJ et al : A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four pre-seasonal injections. *Allergy* 56 : 498-505, 2001
- 6) Tullic MK et al : Amb A1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 113 : 235-241, 2004

2005年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—

今井 透 ¹⁾ いまい とおる	藤倉 輝道 ²⁾ ふじくら てるみち	新井 寧子 ²⁾ あらい やすこ
余田 敬子 ²⁾ よだ けいこ	北嶋 整 ²⁾ きたじま せい	相田 瑞恵 ³⁾ あいだ みずえ
小津 千佳 ³⁾ おづ ちか	酒主 敦子 ³⁾ さかぬし あつこ	森山 寛 ⁴⁾ もりやま ひろし
遠藤 朝彦 ⁴⁾ えんどう ともひこ	吉村 剛 ⁴⁾ よしむら つよし	宇井 直也 ⁵⁾ うい なおや
大久保公裕 ³⁾ おおくぼ きみひろ		

東京都において、観測史上最多のスギ花粉飛散を記録した2005年に、多施設共同でスギ花粉症に対するラマトロバンおよび抗ヒスタミン薬との併用療法を、鼻症状およびQOLについて花粉症日記と日本アレルギー性鼻炎標準調査票（JRQLQ No.1 および No.2 鼻眼以外の症状用）を用いて検討した。比較に際しては、初期治療群と飛散後治療群に群別した。初期治療群では飛散後治療群に比較して、鼻症状およびQOLともにスギ飛散ピーク時のスコアの抑制がみられ、副作用は認められなかった。作用機序の異なるラマトロバンと抗ヒスタミン薬との併用は、シーズン10,000個/cm²を超えるような大量飛散年においても、飛散ピーク時の鼻症状ならびに患者QOLを改善することから有用な治療法であることが示唆された。

キーワード：スギ花粉症，ラマトロバン，抗ヒスタミン薬，併用療法，QOL

はじめに

近年、国民病とさえいわれるスギ花粉症は、花粉飛散ピーク時にはその症状により患者のQOLを大きく低下させるといわれている¹⁾。特に大量飛散年では、新たに症状を発症する患者が増え、また既に発症している患者においては重症化することも多い。そのため、少しでも早く症状を抑制することがQOLの改善につながると考えられている。鼻アレルギー診療ガイドライン（以下、ガイドライン）²⁾では、中等症以上の症例において点鼻ステロイド薬

などを中心とした併用療法が推奨されている。しかし、薬理作用の異なるどの薬剤の併用が、花粉飛散ピーク時のQOLの早期改善につながるのか検討したデータはまだない。今回、東京都において観測史上最多のスギ花粉飛散を記録した2005年に、くしゃみ・鼻漏への即効性が期待できる抗ヒスタミン薬（ベシル酸ベポタスチン³⁾）と、鼻閉改善効果が高いプロスタグランジンD₂-トロンボキサンA₂受容体拮抗薬（ラマトロバン⁴⁾）との経口アレルギー性鼻炎治療薬の併用による多施設共同臨床試験を行った。花粉飛散期の鼻症状、眼症状、それ以外の症状ならびにQOLについて、花粉症日記と日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票（JRQLQ No.1 および No.2 鼻眼以外の症状用）を用いて、初期治療群と飛散後治療群に群別し検討したので報告する。

- 1) 聖路加国際病院耳鼻咽喉科
- 2) 東京女子医科大学東医療センター耳鼻咽喉科
- 3) 日本医科大学耳鼻咽喉科学教室
- 4) 東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学教室
- 5) 東京慈恵会医科大学附属第三病院耳鼻咽喉科