

図1 舌下免疫療法群における自覚症状の推移  
2006年と2007年の両年に追跡し得た17例を対象とした。  
2007年は飛散ピークに合わせて10日間グラフを後方に修正している。

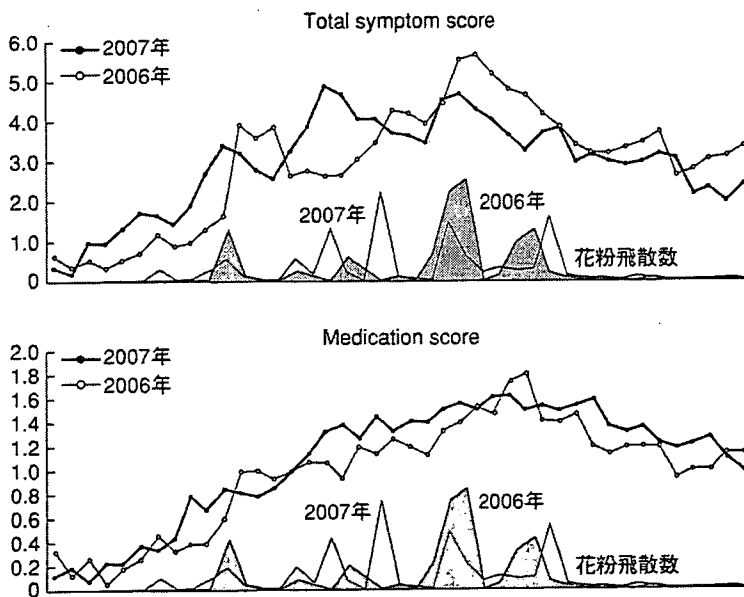


図2 舌下免疫療法群におけるtotal symptom scoreとmedication scoreの推移  
2006年と2007年の両年に追跡し得た17例を対象とした。  
2007年は飛散ピークに合わせて10日間グラフを後方に修正している。

したが、medication scoreは全例の平均がほぼ1.5点以下に抑制されており、舌下免疫療法の有用性が示された。これらのスコアについても、1年目と2年目のレベルは同程度であった(図2)。



### 小児例における舌下免疫療法の検討

#### 1. 背景

当施設のアレルギー外来を受診したアレルギー性鼻

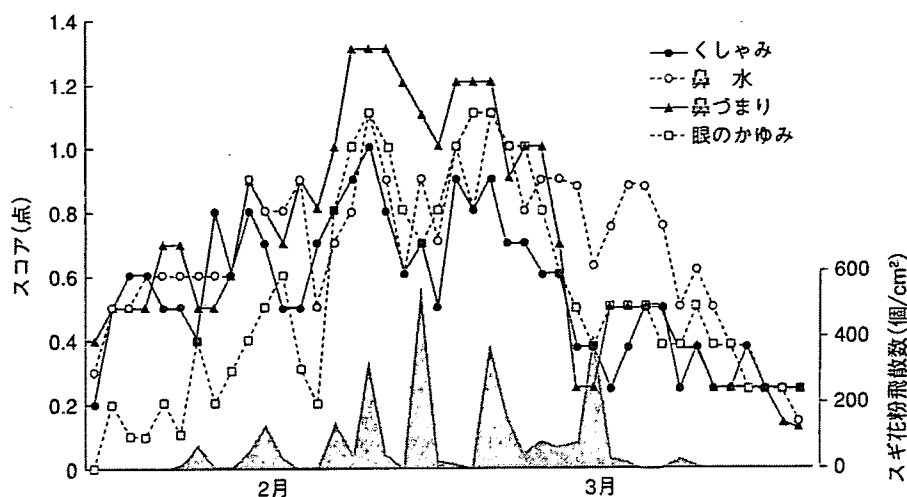


図3 舌下免疫療法群における自覚症状の推移(小児)  
初年度(2007年)における自覚症状の推移。スコアは文献1による。  
無症状2例、軽症4例。

炎患児の抗原感作状況をみると、スギ花粉抗原の陽性率は経年的に増加しており、2004年にはハウスダスト抗原の感作率を上回った。このようなデータからも、小児スギ花粉症への対応は急務であると考えられる。

小児を対象とする抗原特異的免疫療法については、新規抗原感作や喘息への移行を予防できる可能性が示唆されており<sup>2,3)</sup>、舌下免疫療法に関しても同様の効果が報告されている<sup>4,5)</sup>。先述したように、舌下免疫療法は痛みが少なく、在宅で行えることから通学への支障が少ないことも、小児例での利点となる。小児のアレルギー性鼻炎は、特異的IgE抗体の関与したI型アレルギーが主体であり、有症期間は短く、非可逆性の組織変化は少ない。このような病態に対して舌下免疫療法を施行することで、新規抗原感作の予防(一次予防)のみならず、感作例の発症予防(二次予防)、発症例の症状軽減(三次予防)も可能であれば、小児に対する舌下免疫療法は理想的な治療となり得る。

2005年のメタ解析では、小児に対する在宅での舌下免疫療法を施行可能としながらも、その効果は成人ほど良好ではないと報告された。しかし、解析の対象とされた小児例のみの検討は5報(218例)と少なく、十分とはいえない<sup>6)</sup>。一方、その翌年に報告されたメタ解析では、18歳以下を対象とする10報(484例)のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験に基づき、症状および薬物使用に関して舌下免疫療法の有効性を認めている<sup>7)</sup>。

以上のような背景から、われわれは2006年11月より、小児に対する舌下免疫療法の試験を開始した。

## 2. 対象と方法

対象は、6歳以上のスギ花粉症患者(中等症以上)10例とした(男児4例、女児6例、平均年齢8.5歳)。4例はアトピー性皮膚炎、7例はハウスダスト抗原による通年性アレルギー性鼻炎を合併しており、総IgE高値例も認められた。

抗原投与量や投与スケジュールなどの方法は、先述した成人例の臨床試験に準じた。

## 3. 結果

10例とも成人と同様の用量・用法で施行したが、副反応は全く生じなかった。1例で一時的なアトピー性皮膚炎の悪化を認めたものの、抗原特異的な反応か否かは不明であった。現在も全例で2,000 JAU/mL×20滴(1 mL)の投与を継続中である。

初年度(2007年)における自覚症状の推移を図3に示す。症状スコアは全体的に抑制されており、鼻づまりの1.3点が最高値であった。通年性アレルギー性鼻炎を合併した症例が多いため、当初からくしゃみ、鼻水、鼻づまりの各症状は認められていたが、花粉飛散期におけるスコアの悪化はほぼ1点以内と、非常に良好な成績であった。

図4は、total symptom scoreおよびmedication scoreの推移である。Medication scoreは最終的に0.5点を下回っており、10例中3例が無投薬、2例が5日以内の頓服のみという結果であった。

前年度と比較した母親の印象を調査したところ、全般的な効果については「極めて良い」「昨年より良い」との回答が多数を占めた。2007年の特徴として、眼の

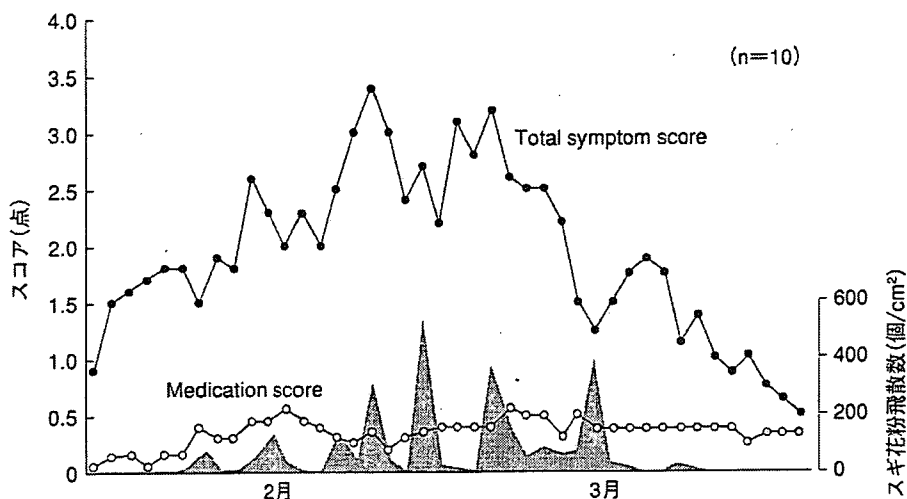


図4 舌下免疫療法群におけるtotal symptom scoreとmedication scoreの推移(小児)  
初年度(2007年)における両スコアの推移。スコアは文献1による。  
10例中3例が無投薬, 2例が5日以内の頓服のみ。

表1 小児スギ舌下免疫の効果

年齢	性	通年性	前年と比べた母親の印象		
			全般の効き目	鼻症状	その他症状
11	F	HD	極めて良い	極めて良い	なし
8	F	HD	昨年より良い	かなり良い	眼のかゆみ
8	F	HD	昨年より良い	昨年より良い	なし
6	F	なし	昨年より良い	かなり良い	咳が強い
8	M	HD	昨年より良い	昨年より良い	眼のかゆみ
12	F	HD	かなり良い	かなり良い	なし
10	M	なし	昨年より良い	昨年より良い	眼のかゆみ
6	M	HD	かなり良い	かなり良い	なし
10	M	HD	極めて良い	極めて良い	なし
6	F	なし	かなり良い	かなり良い	眼のかゆみ

花粉飛散数(津市, ダーラム): 2006年2,643個/cm<sup>2</sup>, 2007年約3,100個/cm<sup>2</sup>.  
HD: ハウスダスト抗原による通年性アレルギー性鼻炎合併例。

かゆみを訴える症例が散見されたものの、総合的には良好な結果であった(表1)。

### おわりに

舌下免疫療法の問題点として、①本法における標準化抗原エキスが不足している(現時点ではスギ花粉のみ)、②抗原の至適投与量が確立されていない(エビデンス不足)、③保険診療ではないため、非常に高価である、④臨床試験に興味を示す製薬会社がない、といった点が挙げられる。しかし、われわれの検討では特に小児のスギ花粉症に対して良好な成績が得られた。今後は症例数を増やし、さらにデータを蓄積していきたいと考えている。

### 文献

- 1) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会: 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2005年版(改訂第5版), ライフ・サイエンス, 東京, 2005; p. 55.
- 2) Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. IV. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-453.
- 3) Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-256.
- 4) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al: Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy

- for respiratory allergy in real-life : clinical efficacy and more. *Allergy* 2004 ; 59 : 1205-1210.
- 5) Novembre E, Galli E, Landi F, et al : Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 851-857.
- 6) Wilson DR, Lima MT, Durham SR : Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis : systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005 ; 60 : 4-12.
- 7) Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al : Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age : a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 ; 97 : 141-148.

## 討 論

座長／ 原田 保(川崎医科大学耳鼻咽喉科教授)

演者／ 湯田 厚司(三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科講師)

発言者 荻野 敏(大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻教授)

佐々木 聖(ささきアレルギー科クリニック院長)

榎本 雅夫(日本赤十字社和歌山医療センター耳鼻咽喉科部長)

原田(座長) 非常に良い治療法だと思われませんが、ご質問はありませんか。

荻野 抗原はどのように吸収されるのでしょうか。

湯田(演者) 一般的には、扁桃から吸収されるのではないかとわれています。海外の報告では、あらかじめアイソトープ標識しておいた抗原が吐き出し法の24時間後に舌下で認められていますので、舌下にも吸収経路があると考えられますが、それほど吸収量が多いとは思えません。少なくとも、扁桃あるいは口腔粘膜から吸収されることは確かだろうと認識しています。

荻野 パンを口に含むことで多量の唾液が分泌されますので、どの程度の抗原が同時に吐き出されてしまうのかという点も気になります。5滴から10滴へと増量した場合には、効果も倍になるのでしょうか。

湯田 そういう意味でも、抗原投与量の設定は確立されていないといえます。皮下注射の推奨量である3～5 $\mu$ gを参考に設定されているだけで、投与量の増減に関する検討は行われていないのが現状です。

佐々木 私はかつて、小児にチリダニ抗原やスギ花粉抗原を投与する皮下減感作療法の臨床試験を全国規模で実施したことがあります。この試験では、減感作療法の効果が現れるにつれて、特異的IgG抗体価の上昇を認めましたし、免疫調節薬の併用によって、さらに効果が増大しました。成人の検討では良いデータが得られなかったのですが、小児を対象にすると、特異的IgG抗体価の上昇が著明です。

先生のご検討では、臨床効果を評価する際の尺度として、IgG抗体価を測定していらっしゃいますか。また、免疫調節薬の併用に関しては、どのようにお考えでしょうか。

湯田 IgG4抗体価が変動する可能性はもちろんある

と思います。先生がおっしゃったように、成人ではIgG4抗体価が上昇しても有効性を認めない症例が多いため、これまではそのようなデータが見過ごされがちでしたが、現在、千葉大学の岡本美孝先生が厚生労働省の班研究で検討されていますので、いずれ結果をご発表いただけるはずですよ。

私自身は、皮下減感作療法において、症状とヒスタミン遊離試験の結果が相関するというデータをもっています。しかし、舌下投与ではそのような結果が得られていません。

佐々木 私も全例でIgGのサブクラスを測定しましたが、IgG1などに比べてIgG4は量が少ないため、抗体価の上昇に時間がかかりますし、上昇を認める症例も少数でした。しかし、小児において遮断抗体として有効なのは、先生がおっしゃるようなIgG4だろうと考えています。

湯田 ありがとうございます。

榎本 維持量とされている2,000 JAUは、Cry j1の量にしてどの程度なのでしょう。

湯田 10,000 JAUで7.3～21 $\mu$ gに相当すると記憶しています。その5分の1ということです。

榎本 通常、スギの雄花1粒には約15,000個の花粉が含まれています。したがって、1個の花粉に含まれるCry j1量を6 pgとすれば、1つの雄花に含まれるCry j1は90 ng程度です。それを考えると、かなり大量ですね。

最近、スギ花粉を加工した健康食品の服用によってアナフィラキシーショックを来すという事件が起こっています。小児に1～4 $\mu$ gもの抗原を舌下投与すれば、アナフィラキシーショックが起こる可能性は否定できませんし、在宅治療ではそのような事態に対応できま

せん。その点はどのようにお考えでしょうか。

湯田 先生のおっしゃった健康食品の一件が新聞で報道されたときは、正直なところ私自身もぞっとしました。海外の報告では、より多量の抗原を用いても副作用を認めていませんが、世界的には皮下法でも死亡

例の報告があるといわれますので、そのような問題を真摯に受け止めることは重要だと考えています。

原田 まだご質問もあろうかと思いますが、これで終了させていただきます。湯田先生、どうもありがとうございました。

2)

スギ花粉症に対する免疫療法の  
ヒノキ科花粉症への治療効果

鈴木あゆ美<sup>1)</sup>, 湯田厚司<sup>2)</sup>, 三品朋子<sup>1)</sup>  
押 正徳<sup>1)</sup>, 清水 優<sup>1)</sup>, 間島雄一<sup>2)</sup>

1) 三重大学医学部医学科

2) 三重大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科

The effects of immunotherapy by Japanese Cedar Pollen Extract for Cypress pollinosis.

Ayumi Suzuki<sup>1)</sup>, Atsushi Yuta<sup>2)</sup>, Tomoko Mishina<sup>1)</sup>, Masanori Osi<sup>1)</sup>,  
Yu Shimizu<sup>1)</sup> and Yuichi Majima<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Mie University School of Medicine, Tsu, Japan

<sup>2)</sup> Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Japan

A high incidence of Japanese cedar pollinosis (JC-P) in Japan is increasing up to 20% of total population. About eighty percent of those were also suffered by cypress pollinosis (C-P). The reason why most of JC-P has also C-P is based on the similar sequences of the major epitopes in *Cry j 1* (Japanese cedar) and *Cha o 1* (cypress). The purpose of this study was to show immunotherapy by Japanese cedar pollen extract has any effects on cypress pollinosis. We sent questionnaire sheets to the Japanese cedar pollinosis who continued immunotherapy for more than three years (IT-group), and then, got answers from 16 patients without writing their names. Same questionnaire was also sent to the patients who had medications (M-group). Patients were selected from those who had cypress pollinosis. IT-group were statistically better in sneezing, watery rhinorrhea and eye itching by visual analog scale (VAS) score during cedar pollen periods compared with M-group. However, it turned no differences between the two groups. While the effects of immunotherapy by Japanese cedar pollen were not enough for cypress pollinosis, quite low cost of medications in IT-group suggested it had similar effects with the treatments antihistamine even in the cypress periods.

(This study was partly supported by Kakenhi ; Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology #10770882 and #15591805, Ministry of Health, Labour and Welfare H17-meneki-ippann-001 #17220101).

## 要旨

スギ花粉症は国民病の一つであるが、根治的な治療法は確立されていない。免疫療法は一部の専門医で行なわれているにすぎないがスギ花粉症に極めて有効で、なかには根治例もある。ヒノキ科花粉症はスギ花粉症の80%以上に合併し、スギ花粉とヒノキ科花粉の抗原エピトープは90%以上で相同性がある。従って、スギ花粉症に有効な免疫療法はヒノキ科花粉症にも有効であろうと思われる。今回、スギ花粉症に対する免疫療法のヒノキ科花粉症への治療効果を検討した。VASスコアによる自覚症状、QOL調査ともにヒノキ科花粉症では効果がやや劣っていた。

## はじめに

スギ花粉症の罹患率は約20%とされ、いまや国民病といっても過言ではない。アレルギー性鼻炎は、ハウスダストを抗原とする通年性アレルギー性鼻炎と花粉を抗原とする季節性アレルギー性鼻炎に大きく分けられ、スギ花粉症はアレルギー性鼻炎の一病態として位置づけられる。通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎の両方が併存している場合も珍しくない。アレルギー性鼻炎は増加傾向にあり、様々な治療法が開発されているが、まだ満足できる成果はない。花粉症という疾患は、地域特有の花粉尘があり、欧米ではカバ科花粉や雑草花粉が有名である。スギは本邦特有の樹木であるので、スギ花粉症は海外に無い本邦特有の疾患である。スギ花粉症が本邦で大きな問題となる理由は、大量のスギ花粉が長期間飛散することにある。欧米での花粉症のおこる期間（花粉の飛散する期間）はせいぜい4週間程度までであるが、スギ花粉は6週間程度飛散し、スギ花粉と類似するヒノキ科花粉の季節を含めると10週間程度まで広がる。この点が本邦における花粉症治療の厄介な問題点である。

どのような花粉が抗原であれ、アレルギー性鼻炎の病態にかかわる治療であれば、スギ花粉であろうと、ハウスダストやカバ科花粉であろうと治療は同じである。例えば、アレルギー性鼻炎の第一選択治療薬である抗ヒスタミン薬の場合は、抗原により肥満細胞から脱顆粒されるヒスタミンの作用をブロックする薬剤であるので、一般にはどのような抗原であれ効果がある。現状のアレルギー性鼻炎治療薬のほとんどはこの分類にはいり、スギ花粉症特異的治療薬はない。唯一、免疫療法（減感作療法とよばれる場合もある）が、抗原特異的な治療法を含む。現存のスギ花粉症の免疫療法は、標準化スギ花粉エキス（トリイ社製）で行われ、スギ花粉症を根治し得る（約20～30%で可能である）治療法であるとともに、奏効率からみても内服薬剤治療より効果が高い。



2000年に標準化スギ花粉エキスが発売され、スギ花粉症の免疫療法の治療効果は向上したと考えられる。スギ花粉症の80%以上にヒノキ科花粉症が合併するが、その理由はスギ花粉とヒノキ科花粉の抗原エピトープが90%以上で相同性をもっていることによる。従って、スギ花粉症に有効な免疫療法はヒノキ科花粉症にも有効であろうと考えられる。

そこで、スギ花粉症に対する免疫療法のヒノキ科花粉症への治療効果を検討した。

## [I] スギ花粉症免疫療法の治療効果

スギ花粉飛散時期の自覚症状について、アンケート調査を行った。

### 1) 方法

2005年に抗ヒスタミン薬で初期治療を行った群と免疫療法群にアンケートを郵送した。公正を期す為回答は無記名とした。自覚症状の質問項目は、くしゃみ、鼻水、鼻閉、眼のかゆみ、のどの違和感、咳の症状で、それぞれについてVAS (visual analog scale) 法で調査した。2005年は大量飛散年で、津市では、スギ花粉が過去3番目に多い11,052個/cm<sup>2</sup> (ダーラム型測定) で、ヒノキ科花粉が過去最高に多い5,709個/cm<sup>2</sup>であった<sup>1)</sup>。

### 2) 結果

アンケートでは初期治療群16名、免疫療法群13名から回答が得られた。スギ花粉飛散時期の自覚症状では、くしゃみ、鼻水、眼のかゆみは有意に免疫療法群でVASスコアが高く ( $p < 0.05$ )、良好であった (図1)。しかし、鼻閉、のどの違和感、咳については有意差なかった。この結果から、いわゆる即時型反応とよばれるI型アレルギー反応に対して効果が高いことが判明した。

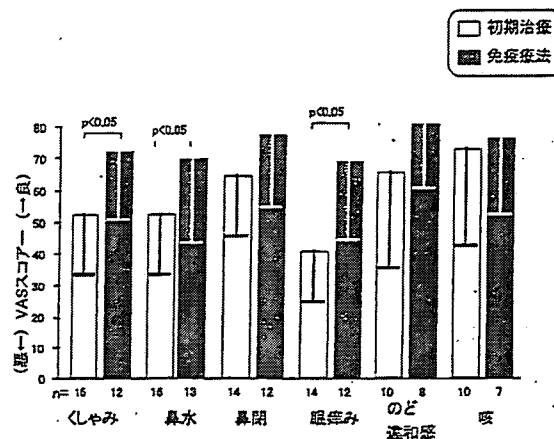


図1 スギ花粉飛散時期の自覚症状  
VASスコア (無記名回答) 大量飛散年 (2005年)

## [II] スギ花粉症免疫療法のヒノキ科花粉症への治療効果

スギ花粉飛散時期の自覚症状と同様にヒノキ科花粉飛散期にも、アンケート調査を行った。

### 1) 方法

スギ花粉飛散期にアンケート調査おこなった患者を対象に、同一手法でヒノキ科花粉飛散期にもアンケートをおこなった。調査項目も同一とした。

### 2) 結果

アンケートでは同様に初期治療群 16 名、免疫療法群 13 名から回答が得られた。スギ花粉飛散時期良好であったくしゃみ、鼻水、眼のかゆみはヒノキ科花粉飛散期には有意な症状効果はなくなった。ヒノキ科花粉症に特徴的なのどの違和感は免疫療法で有意に良好であった (図2)。この結果からはスギ花粉症に対する免疫療法がヒノキ科花粉症には有効でないようにもみえるが、初期治療群との比較では同等以上であった。

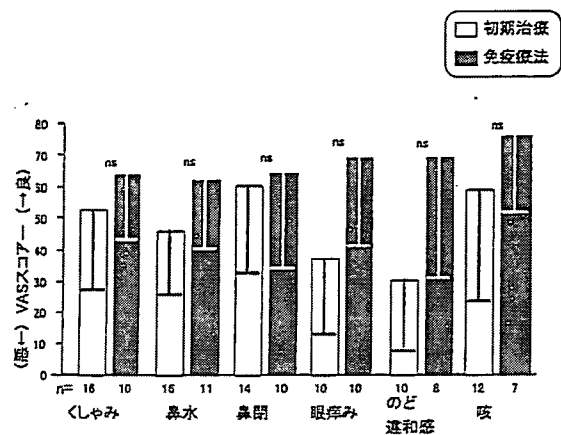


図2 ヒノキ花粉飛散時期の自覚症状 VAS スコア (無記名回答) 大量飛散年 (2005 年)

## [III] スギ花粉症免疫療法のスギ花粉飛散期とヒノキ科花粉飛散期のQOL 調査

以上の結果もふまえ、スギ花粉飛散期とヒノキ科花粉飛散期のQOL調査をおこなった。

### 1) 方法

スギ花粉症の免疫療法施行例でスギ花粉飛散期とヒノキ科花粉飛散のQOL調査を行った。QOLの調査は、日本アレルギー性鼻炎標準QOL調査票<sup>2)</sup> (JRQLQ No1) を用いて2006年に行った。JRQLQ No1は、17項目の質問項目よりなり、生活、戸外活動、社会生活、睡眠、身体、精神生活の6カテゴリーで評価する (表1)。

表1 JRQLQ QOL スコア (0~4点)

1.勉強仕事家事の支障	日常生活	11.睡眠障害	睡眠	
2.精神集中不良		12.倦怠感	身体	
3.思考力低下		13.疲労		
4.新聞読書支障		戸外活動	14.気分が晴れない	精神生活
5.記憶力低下			15.いらいら感	
6.スポーツ等野外生活支障	社会生活	16.ゆううつ	総括的狀態(face score)	
7.外出支障		17.生活に不満足		
8.人つきあい支障				
9.他人と会話・電話支障				
10.まわりの人が気になる				

### 2) 結果

スギ花粉飛散期のQOLは、17項目すべてで良好であったが、ヒノキ科花粉飛散期

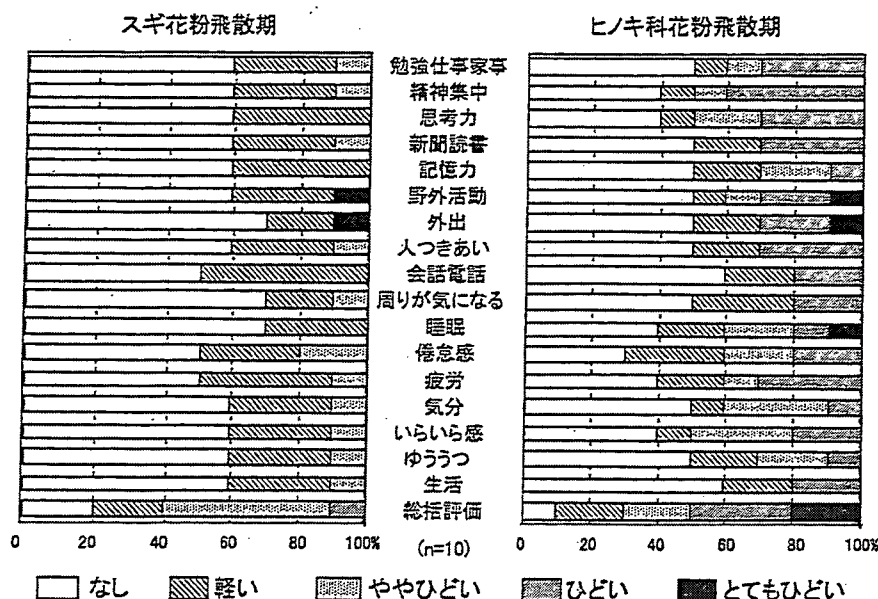


図3 スギ飛散期とヒノキ科飛散期のQOL

のQOLはスギ花粉症期よりやや低下した(図3)。アンケート調査同様にヒノキ科花粉飛散期の効果が減弱していると考えられた。

考察

スギ花粉症に対する免疫療法は、薬物療法よりも有効率が高く、一部では完全寛解する例もある。免疫療法は、注射で頻回の通院が必要であることから高額な治療と誤解される場合もあるが、医療経済効果の面からも薬剤による治療に比べて安価な方法である。今回、大量飛散年の2005年のアンケート調査からもわかるように、スギ花粉が大量に飛散しても治療効果が良いことから、多くの花粉症に導入できれば良いと考えられる。しかし、現実には免疫療法のもつ問題点もあり、注射による痛み、頻回の通院、アナフィラキシーを含む副反応といった問題点のため、専門医を中心とした限られた施設での治療となっている。

一般にはスギ花粉症ばかりが有名になり、スギ花粉症に続くヒノキ科花粉症はあまり話題にされない。ヒノキ科花粉症をスギ花粉症と思われている例も多い。投薬による治療法にスギ花粉症とヒノキ科花粉症の違いはないが、ヒノキ科花粉はスギ花粉よりも抗原性が強いため、症状が強く、薬剤が効きにくい傾向にある。スギ花粉の免疫療法はスギ花粉特異的な免疫療法であるので、ヒノキ科花粉には効果がないと考えられる。しかし、ヒノキ科花粉抗原はスギ花粉抗原と90%以上のアミノ酸配列に相同性があるため、理論的にはヒノキ科花粉の抗原エピトープにも反応し、免疫寛容(anergy)

にむかっても良い。ところが、今回の検討で、スギ花粉症に対する免疫療法のヒノキ科花粉症への治療効果は、初期治療群とは同等以上ではあるものの、スギ花粉飛散期よりは劣っていた。この点をよく考慮し、ヒノキ科花粉飛散期にはスギ花粉の免疫療法に加えて薬剤を早期から併用することも選択肢に入るかと考えられ、今後の大きな課題でもある。

スギ花粉とヒノキ科花粉は非常によく似ており、花粉飛散動態も近似する。スギ花粉が多く飛べばヒノキ花粉も多く飛び、スギ花粉が早くから飛散すれば、ヒノキ花粉も早くに飛散開始する。これまでの我々の研究<sup>3)</sup>から、スギ花粉の飛散総数は飛散前から高い精度で予測可能であり、また、いつ頃飛散開始するかも予測可能となった。同様にヒノキ科花粉の予想も可能である。あらかじめスギ・ヒノキ科花粉飛散数予想が可能であれば、免疫療法施行者のヒノキ科花粉への対応は容易となるので、ヒノキ科花粉症患者のQOL向上に対するアプローチを考えていきたい。

筆頭著者・鈴木あゆ美は三重大学医学部医学科4年生在籍中の学生であり、三重大学医学部研修室実習の一環として本研究をおこなった。

#### 参考文献

- 1) 湯田厚司, 間島雄一, 鳥田博匡, 他: 三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉の2005年飛散結果と2006年飛散予想 東海花粉症研究会誌16: 28-33, 2006.
- 2) 奥田 稔, 大久保公裕, 後藤 穰, 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: Suppl (1) 21-56, 2003.
- 3) 佐々木康二, 三品朋子, 鈴木あゆ美, 他: スギ花粉における秋の気象条件と花粉飛散の影響 東海花粉症研究会誌16: 59-63, 2006.

# スギ花粉症に対する抗原特異的免疫療法の 花粉飛散総数による医療経済効果 —医療費による直接経費からの検討—

三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科  
湯田厚司 宮本由起子 服部玲子  
萩原仁美 竹内万彦 間島雄一

【背景・目的】 スギ花粉症に対する免疫療法の直接医療経費を検討し、スギ花粉飛散数の違いによる影響を検討する。

【方法】 免疫療法および対照の初期療法の各18例で、スギ花粉大量飛散(2005)年、中等度飛散(2003)年、少量飛散(2004)年に同一患者が支払った医療費、薬剤費をレセプトおよび診療録から算出した。また、大量飛散年に無記名で症状と治療満足度のアンケート調査をVAS法で行った。

【結果】 免疫療法群は維持期の医療費を加えても総医療費が低く、処方薬剤費も少なかった。また、大量飛散年でも免疫療法群は処方薬剤費が増加せず、医療費が増さなかった。アンケート調査でも免疫療法群の満足度が高く、くしゃみ、鼻みず、眼のかゆみの症状が有意に良かった。

【結論】 免疫療法は直接医療経費の面からは医療経済上も有用で、特に花粉飛散数が多い程顕著になる。

Key words: immunotherapy — Japanese cedar pollen — medical economy — pollinosis

スギ花粉症の有病率は全国民の20%程度にのぼり、今や国民病と言っても過言ではない。スギ花粉飛散期間は1カ月以上に及ぶため治療期間が長く、年間の医療費も高額と試算される。スギ花粉症の一般的な治療法は薬物治療であるが、免疫療法が唯一根治を望める治療と位置づけられる。

免疫療法は効果的な治療であるが、医療費がどれくらい必要かの検討は少ない。免疫療法は注射による治療であるので高額だと思われがちであるが、実際には決して高い治療ではない。免疫療法施行患者が支払う治療費は、単なる免疫療法の治療費のみならず薬価と手技料から簡単に計算でき、高額ではないと試算できるが、季節時の症状に薬剤が必要な場合もあるので、投薬費も含めた医療費の算定をする必要がある。

一方で、スギ花粉症の医療費はスギ花粉飛散数により変化する。スギ花粉飛散数が多いと、発症する患者

数も増加し、症状も強くなり、数種の薬剤が必要となる。飛散期間が長くなると治療期間も長くなる。その結果、医療費も高騰する。従って、スギ花粉症の医療費を算出する場合には、飛散の多い年と少ない年では異なると考えるべきである。

そこで、今回免疫療法施行患者の投薬治療も含めた医療費を検討し、少量飛散年から大量飛散年までのスギ花粉飛散数が異なる3年間に同一患者が支払った医療費を算出した。また、医療費による直接経費について、免疫療法患者と初期療法患者を比較し、医療経済における有用性も検討した。

## 方法と目的

### 対象と方法

中等度症以上のスギ花粉症患者で、2003年から2005

Received: March 5, 2007

Accepted: June 19, 2007

Abbreviations: JAU Japanese Allergy Unit; VAS  
visual analog scale

湯田厚司: 三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭  
頸部外科 [〒514-8507 津市江戸橋2-174]  
E-mail: yuta-a@clin.medic.mie-u.ac.jp

年のスギ花粉症期に維持療法を継続していた患者18名を対象とした。開始2年から3年後に効果が高まるとされる免疫療法の効果安定性を考え、2000年または2001年から免疫療法を開始した患者に限定した。対照群として、2003年から2005年のスギ花粉症期のすべてで初期療法を行った中等症以上のスギ花粉症患者18名を選んだ。両群の患者背景はTable 1に示した。

免疫療法群の治療は、標準化アレルゲン治療エキス「トリイ」スギ花粉(トリイ社)で行った。免疫療法群は、男性9名、女性9名、平均年齢 $46.4 \pm 20.2$ 歳(2005年5月時)、注射維持量は20JAU (Japanese Allergy Unit) 4例、30JAU 1例、40JAU 4例、200JAU 3例、300JAU 1例、400JAU 6例であった。

初期療法群は男性12名、女性6名、平均年齢 $50.7 \pm 10.9$ 歳(2005年5月時)であった。対照群の治療は、第二世代抗ヒスタミン薬でスギ花粉飛散開始約2週間前より治療を開始し、飛散期の症状にあわせて投薬を追加した。

両群ともに使用薬剤で症状を制御できない場合に追加投薬を行い、群間での使用薬剤や使用量に制限を加えていない。

免疫療法群では、スギ花粉以外の抗原であるハウスダスト抗原の注射を併用した患者が6名いた。これらの患者については、ハウスダスト抗原の薬剤料金は除外したが、スギ花粉抗原とハウスダスト抗原の両方を注射した場合の注射手技料は、スギ花粉抗原のみ注射した場合と同額であるので、注射手技料は算定した。スギ花粉飛散季節以外で、アレルギー性鼻炎の投薬を必要とした患者はいなかったため、その他期間の項目を調整する必要はなかった。

#### 検討時期

2003年から2005年の3年間で検討した。該当期間のスギ花粉飛散総数はダーラム型花粉収集器での測定で、2003年が $5478$ 個/cm<sup>2</sup>、2004年 $235$ 個/cm<sup>2</sup>、2005

年 $11052$ 個/cm<sup>2</sup>であった<sup>1)-3)</sup>。過去22年間のスギ花粉飛散総数の平均が約 $4000$ /cm<sup>2</sup>であるので2003年が中等度飛散年、2004年が少量飛散年、2005年が大量飛散年になる。

#### 検討項目

医療費は診療録およびレセプトから再診料、薬剤料、処方箋料、注射料および手技料(免疫療法群)をすべて保険点数で計算した。初期療法群は1月から4月の点数を、免疫療法群は花粉飛散期以外の分の注射時の再診料と注射料も含んだ1年間の点数を計算した。算定点数1点を10円に換算し、保険種別にかかわらずに負担保険3割に統一して金額を算出した。点眼薬などのスギ花粉に関与すると考えられる鼻以外の症状に対しての治療費も算定した。但し、スギ花粉症に関与しない医療費は除外した。検査費用は、各患者により基準が異なるため除外した。当院の処方例は院外処方方を基本にしているため、院内処方例は院外処方に換算して算出した。薬剤費は院外薬局で支払う費用を含め、負担保険3割に換算して計算した。市販されている花粉予防グッズなどは考慮しなかった。来院に必要な交通費は考慮しなかった。

#### 無記名アンケート調査による満足度と症状の検討

処方薬を含む医療費が軽減されても、患者が症状を我慢していたり、治療効果がないと、患者に利益がない。そこで、両群を対象として大量飛散であった2005年5月にアンケート調査した。今回の対象が長年受診中の患者であるため、アンケートは無記名郵送法とした。10cmを尺度とするvisual analog scale (VAS)でスギ花粉症の治療についての満足度とスギ花粉症の主症状であるくしゃみ・鼻みず・鼻閉・眼のかゆみについて回答を得た。免疫療法群は18例中16例、初期療法群は18例中13例から回収された。

#### 検定

有意差検定は、両群毎における医療費の3年間の比

Table 1 Background of subjects

	Immunotherapy	Medication	Statistics
Age	$46.4 \pm 20.2$	$50.7 \pm 10.9$	ns
Sex (male/female)	9/9	12/6	ns
History of pollinosis (years)	$15.8 \pm 8.3$	$13.5 \pm 5.8$	ns
Specific IgE Ab # (CAP-RAST score)	$3.9 \pm 1.3$	$4.2 \pm 1.1$	ns

# Specific IgE Ab; specific IgE antibody of Japanese cedar pollen.

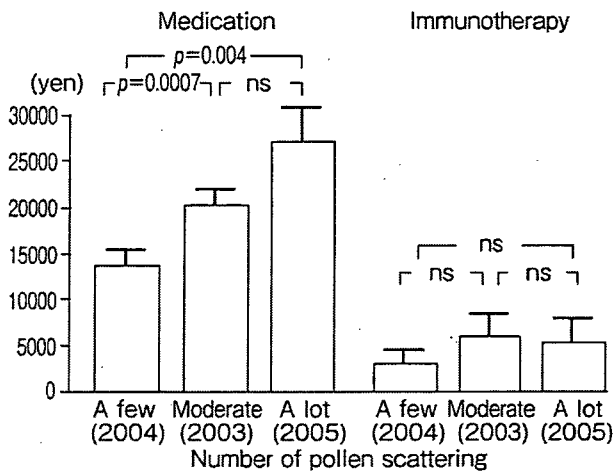


Fig. 1. Prescribed medical costs in patients treated with medication or immunotherapy for three years of different pollen scattering. Mean ± SD.

較検定にANOVAを、各年の群間検定にMann-Whitney U testを用い、危険度0.05未満を有意差ありとした。

結果

1) 処方薬剤費

2003年から2005年の3年間にスギ・ヒノキ科花粉症に対して処方した薬剤費をFig. 1に示した。投薬費(免疫療法の注射薬は含まず)では、少量飛散(2004)年が初期療法群 13670 ± 1750 円、免疫療法群 3070 ± 1420 円、中等度飛散(2003)年は初期療法群 23090 ± 1800 円、免疫療法群 6050 ± 2700 円、大量飛散(2005)年初期療法群 27220 ± 3530 円、免疫療法群 5290 ± 2480 円であった。初期療法群では、中等度飛散年と大量飛散年の処方が少量飛散年よりも有意に高額になっていた。しかし、免疫療法群は飛散が増加しても処方費は微増したのみであった。

2) 総医療費

治療に必要であった総医療費とその内訳をFig. 2に示した。免疫療法群はスギ花粉の飛散しない時期にも維持注射の通院が必要である。2003年から2005年の3年間に来院した回数は、免疫療法群が2003年 13.6 ± 2.4 回、2004年 11.1 ± 1.4 回、2005年 11.3 ± 1.1 回であり、初期療法群が2003年 5.5 ± 2.4 回、2004年 6.3 ± 2.9 回、2005年 5.3 ± 1.6 回であった。免疫療法群は花粉飛散期を問わず月1回の間隔で来院し、初期治療群は2

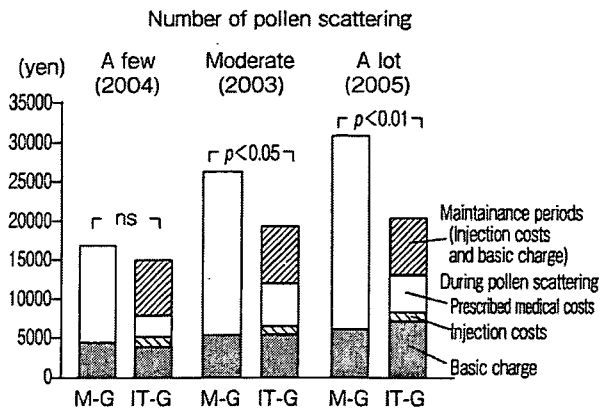


Fig. 2. Total medication costs and details in patients treated with medication or immunotherapy for three years of different pollen scattering. M-G; medication group, IT-G; immunotherapy group.

週に1回の間隔で来院していた。総医療費には免疫療法群で非飛散期の維持療法分の医療費も加算されている。少量飛散年が初期療法群 16680 ± 2100 円、免疫療法群 14980 ± 1010 円、中等度飛散年が初期療法群 26670 ± 2060 円、免疫療法群 19710 ± 2930 円、大量飛散年が初期療法群 30780 ± 3690 円、免疫療法群 20660 ± 4500 円であった。少量飛散年の総医療費に両群間での差はなかったが、飛散が多くなると免疫療法群で有意に低額となっていた。花粉飛散が多くなるほど免疫療法の医療経済効果が大きいと考えられ、その理由には処方薬剤費が少ないことが明らかであった。

3) 無記名アンケート調査

無記名で得られたVASによる治療満足度のアンケート調査の結果をFig. 3に示した。VASは、免疫療法群 76.9 ± 17.7, 初期療法群 51.9 ± 17.9 で、免疫療法で有意(p = 0.0064)に治療満足度が高かった。また、花粉症の主症状の結果をFig. 4に示す。VAS(免疫療法群 vs 初期療法の順で示す)は、くしゃみ(71.3 ± 21.1 vs 52.0 ± 18.4), 鼻みず(69.2 ± 26.0 vs 52.0 ± 18.0), 鼻閉(76.8 ± 22.5 vs 63.9 ± 18.6), 眼のかゆみの(68.6 ± 25.2 vs 40.3 ± 16.7)で、くしゃみ(p = 0.022), 鼻みず(p = 0.036), 眼のかゆみ(p = 0.018)で有意に免疫療法群が良好であった。

考察

免疫療法はアレルギー性鼻炎に根治性のある唯一の治療法である。スギ花粉症に対しては粗抗原エキスに

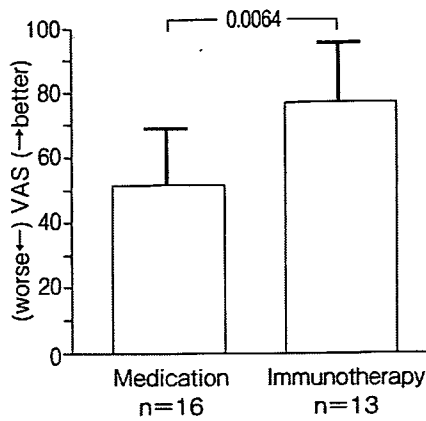


Fig. 3. Satisfaction of treatments by patients for cedar pollinosis by VAS in a mass pollen-scattering year.

よる免疫療法が行われていたが、2000年に本邦で初めて標準化された抗原エキスが発売された<sup>4)5)</sup>。免疫療法の治療効果の報告例は多いが<sup>6)~8)</sup>、免疫療法が医療経済的かどうかの報告は少ない。通年性アレルギー性鼻炎においては、ほぼ1年中に薬剤が必要と考えられ、1年分の薬剤価格と抗原エキス維持の価格を比較すると大きな差があり、免疫療法の方で患者負担が軽くなることは明らかである。一方、スギ花粉症患者は治療期間が限られているため通年での薬剤は不要であり、免疫療法が患者負担を軽減可能かは疑問となる。このような背景を考え、スギ花粉症における免疫療法の医療経済について検討した。

免疫療法を行っている患者には、ほぼ完治の患者がいる反面、季節時に投薬を必要とする患者もいる。スギ花粉症状は飛散する花粉の量にも大きく左右されることから、大量飛散と少量飛散では治療効果が大きく異なる。投薬のみでシーズンを過ごす患者の場合は特に左右され、少量飛散時には短期の投薬で過ごせる場合もある。従って、免疫療法の医療経済を検討するには、単年の成績で論じるのではなく、少量飛散から大量飛散までの様々な背景を考慮すべきである。幸い2003年から2005年にかけての3年間のスギ花粉飛散は、中等度飛散、少量飛散、大量飛散と推移していた<sup>1)~3)</sup>ことから、様々な飛散パターンを検討するには絶好の条件であった。

免疫療法の効果は1年目よりも2年目や3年目の方がより治療効果があるとされる。3年以上行えば、長期にわたり効果が持続するとされる<sup>9)</sup>。スギ標準化抗原エキスも発売されて5年目となり、初期から治療を開

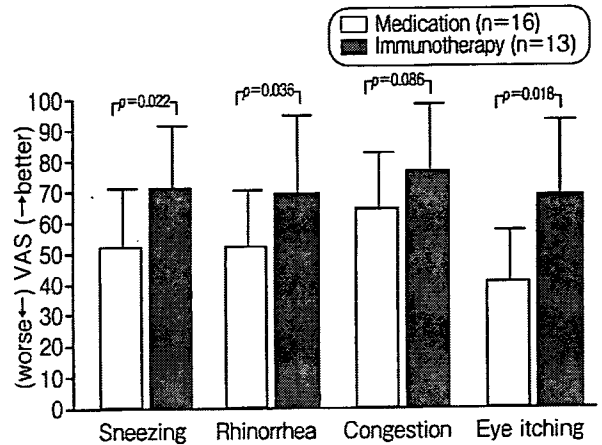


Fig. 4. Symptoms by VAS in patients treated with medication and immunotherapy in a mass pollen-scattering year.

始した患者の効果も安定していると考えられ、3年以上免疫療法を継続している例を対象にした。また、薬物治療は、頓服の服用よりも継続した服用の例で効果が高いとされているので、薬剤服用コンプライアンスの点からも対照例を初期療法が継続できている例を選択した。同一患者でのスギ花粉飛散数による影響をみる目的で、3年以上初期療法を継続している例とした。このような継続した治療を行っている患者群は、スギ花粉症治療での薬剤コンプライアンスも高いと予想される。鼻アレルギーガイドライン<sup>10)</sup>でもスギ花粉症に初期療法が推奨されているものの、実際にはまだ十分に浸透しているとはいえない。多くの患者は、症状時のみの薬物治療をする飛散後治療であると考えられる。今回、対照に初期療法群を選んだが、必然的に飛散後治療患者より医療費は高くなる。しかし、飛散後治療患者50名を対象に、今回の調査と同時期に同手法で治療満足度を調査したが、VASの結果は $33.7 \pm 30.0$ と極めて悪く、初期療法( $p=0.026$ )や免疫療法( $p<0.0001$ )と比べ有意に悪い結果であった(データ未公表)。

スギ花粉症に対する免疫療法は非常に効果的な治療法であるが、現状の免疫療法の抱える問題点も多く、注射による痛み、頻回の通院、稀ながらアナフィラキシーを含む副反応により、一部の専門家が行っているにすぎない。症状効果が現われるまでには長期間を必要とし、初期の増量期では特に頻回の通院が必要であることで患者の利便性に欠ける。頻回の通院とともに注射治療であることは、患者には一見高額な医療になると考えられがちである。実際に我々がアレルギー性



鼻炎患者に免疫療法を勧める際にも、患者から医療費を質問されることが多い。しかし、今回の結果からからもわかるように実際に免疫療法にかかる医療費は高額ではない。免疫療法では、開始時の増量期で頻回に注射が必要である。ほとんどの例で2JAU/mlより開始し、増量期は50~100%増量としているため、月1回の維持期までには25~35回の注射が必要である。我々は、標準化アレルゲン治療エキス「トリイ」スギ花粉に含まれるグリセリンによる注射時の疼痛が強いことから、どの濃度でも1回の注射の最大量でも0.2mlとしており、0.2mlの後は10倍高い濃度に移行し、維持注射も2000JAU/mlで0.2mlまでとしている。最大の2000JAU/mlを0.2ml注射しても注射薬剤費は第二世代抗ヒスタミン薬の1日薬価程度で、手技料を含めても3割保険負担の場合での1回受診時の医療費は500円程度となる。今回の免疫療法患者は増量期に28.1±6.6回通院していた。従って、増量期全体の総医療費は15000円程度であり、花粉症患者が1シーズンに支払う投薬医療費と同程度である。季節外の維持期注射の費用を合算しても初期療法群よりも安価になったことで、長期的には免疫療法が経済的と考えられた。ただし、免疫療法においては月1回の維持期になるまでの増量期に頻回の治療が必要であり、それに必要な通院時間や交通費なども患者負担になることは考えておく必要がある。

スギ花粉の大量飛散年に花粉症患者は非常に苦悩する時期が長い。数種の薬剤を併用しても制御できないことが多くなり、医療費も高騰する。免疫療法でスギ花粉の大量飛散時の投薬量が少量飛散時と有意差がなく、しかも大量飛散時の患者満足度が高かったことは、大きな利点である。スギ花粉飛散は今後も増加すると予想されており、長い将来をみても免疫療法が経済的にも効果面でも推奨されてよいと思われる。しかし、現状の免疫療法の普及には問題が多い。何よりも稀ながらおこる副反応であり、専門家のみが行う治療となっている。また、医療経済的に良いことは、反面利益の少ない治療でもあり、治療時の苦労や安全性を考えると敬遠されることもある。特に、安全性と利便性が良ければもっと普及し得ると考えられ、既に数種の方法が実用化している。海外では、抗IgE抗体療法(Omalizumab)<sup>11)</sup>やCpGモチーフによる治療<sup>12)</sup>が開始されているが、治療費が極めて高く、国民の約20%がスギ花粉症となっている時代には一般に普及できるものではない。一方で、皮下注射の免疫療法をヒント

に考えられた舌下免疫療法<sup>13)</sup>は通院回数の軽減ができる理想的な免疫療法で、薬剤の保険適応がなくまだ医療経済的には問題だが、この点が改善されればより経済的にも良い治療となると考えられる。

スギ花粉症の有病率は増加の一途であり、飛散数に年毎の増減はあるが、スギとともにヒノキ科花粉も飛散数が右肩上がり増加し、今後益々医療費を圧迫する。今回の検討は医療費にかかわる直接医療費のみを検討し、患者が通院に必要な交通費や時間、マスクなどの予防商品、労働生産性や社会活動性の損失などの間接経費を検討していないので、本研究のみから医療経済に対して貢献度が大きいと断言できない。今後は、直接経費のみでなく間接経費も含めた検討が課題となる。また、アレルギー性鼻炎に対する免疫療法を3年以上行えば、免疫療法を終了しても長期に効果が持続する<sup>9)</sup>とされており、花粉症患者の多くで数十年にわたっての毎年繰り返す症状があることを考えると、数年間での検討でなく、長期間でどのように影響するかも検討できれば良いと考えている。

本研究の一部は文部科学省科学研究費10770882、15591805および厚生労働省科学研究費17220101の助成を受けている。

## 文 献

- 1) 湯田厚司, 間島雄一, 松田ふき子, 伊藤公喜, 平田圭甫, 平岡 稔, 他. 2003年三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉飛散結果. 東海花粉症 2003; 14: 11-5.
- 2) 湯田厚司, 間島雄一, 伊藤公喜, 平田圭甫, 森外由美, 他. 2004年三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉飛散結果. 東海花粉症 2004; 15: 3-6.
- 3) 湯田厚司, 間島雄一, 島田博臣, 森 正美, 伊藤英樹, 加藤淳也, 他. 三重県におけるスギ・ヒノキ科花粉の2005年飛散結果と2006年飛散予想. 東海花粉症 2005; 16: 28-33.
- 4) 奥田 稔, 馬場廣太郎, 大久保公裕, 大塚博邦, 後藤裕一, 林 鷹治. 特異的減感作療法のための標準化スギ花粉エキス(TO-194)アレルゲン活性におけるスギ花粉エキス標準品との比較. 耳鼻と臨床 1999; 45: 239-44.
- 5) 奥田 稔, 今野昭義, 山越隆行, 遠藤朝彦, 白井信郎, 宇佐神篤. 特異的減感作療法のための標準化スギ花粉エキス(TO-194)アレルゲン活性における現有製品との比較. 耳鼻と臨床 1999; 45: 245-50.

- 6) 大久保公裕. 標準化スギ花粉エキスによる減感作療法. 医薬の門 2003; 43: 642-6.
- 7) 三好昌子, 寺田哲也, 兵佐和子, 竹中 洋. スギ花粉症患者に対する免疫療法の有効性. 日鼻会誌 2005; 44: 131-5.
- 8) 岡野光博. 診断と治療の実際 標準化スギアレゲンエキスをを用いた減感作療法(免疫療法)の実際と有効性, 安全性. 臨床医 2004; 30: 188-90.
- 9) 奥田 稔. スギ花粉症免疫療法の長期予後. アレルギー 2006; 55: 655-61.
- 10) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—. 改訂第5版. 東京: ライフ・サイエンス; 2005. p. 31-56.
- 11) Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 19: 2956-67.
- 12) Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R, Li H, et al. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1445-55.
- 13) 大久保公裕. スギ花粉症の舌下免疫療法. 感染・炎症・免疫 2005; 35: 162-3.

THE INFLUENCE OF MEDICAL ECONOMY FROM THE ASPECT OF MEDICAL DIRECT COSTS BY A DIFFERENCE OF THE NUMBER OF THE POLLEN SCATTERING ON AN ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY FOR JAPANESE CEDAR POLLINOSIS

Atsushi Yuta, Yukiko Miyamoto, Reiko Hattori,  
Hitomi Ogihara, Kazuhiko Takeuchi and Yuichi Majima

*Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Mie University Graduate School of Medicine*

**Background:** We studied medical economic efficacy and influence by the different number of pollen scattering in patients treated with allergen-specific immunotherapy for Japanese cedar pollinosis.

**Methods:** We calculated medical treatment costs and the medicine expense from medical records in eighteen cedar pollinosis patients treated with allergen-specific immunotherapy (IT-G) and with medications (M-G). We examined with the same patients for three years of different pollen scattering, mass scattering year (2005), moderate scattering year (2003), a few scattering year (2004). Furthermore, satisfaction of treatment and symptom score measured by visual analog scale in both subjects was studied in a mass scattering year.

**Results:** Total medical costs at hospital was cheaper in IT-G than in M-G. The result was depended on prescribed medical costs. In addition, prescribed medicine agents and total medical costs did not increase by the mass scattering year of pollen. Satisfaction of treatment and symptom score in IT-G was better than that in M-G.

**Conclusion:** Immunotherapy had a benefit on a medical economy.

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を用いた花粉観測の解析と鼻噴霧用ステロイド薬を用いた初期療法の有用性とスギ特異的メモリーT細胞の季節変動に関する研究

主任研究者 大久保公裕 日本医科大学耳鼻咽喉科准教授  
分担研究者 増山敬祐 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科頭頸部外科教授  
研究協力者 松崎全成 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科頭頸部外科准教授  
松岡伴和 山梨大学大学院医学工学総合研究部耳鼻咽喉科頭頸部外科助教  
遠藤周一郎 山梨大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科助教

研究要旨

2006年にスギ花粉症にて薬物療法を受けた患者群と健常者群の2006年の花粉飛散前、花粉飛散ピーク時期、花粉飛散終了後に採血を行った。分離した単核球層を6穴プレートにて分離した細胞を3時間培養し、メモリーT細胞を樹立した。IL-4、IL-5、IL-10 ELISPOT ASSAY KITを用いてスポットを染色し、検討を行った。健常者群ではIL-4、IL-5産生スギ抗原特異的メモリーT細胞は低値で花粉飛散による変動は認めなかった。スギ抗原特異的IL-10産生メモリーT細胞はシーズン終了後は前に比較し有意に高値を示した。患者群においてはIL-4、IL-5産生スギ抗原特異的メモリーT細胞は花粉飛散前の値に比較して徐々に増加する傾向がみられた。Th2サイトカイン産生メモリーT細胞は患者群で健常者群に比較して有意に高値であった。

1 研究目的

1) リアルタイム花粉モニターは情報の迅速性が売りであり医師および患者にとって生の花粉情報こそ治療戦略を立てるうえで必須である。そこでリアルタイム花粉モニターが従来のダラム型花粉採集器(DS)による結果と矛盾なく使用可能かどうか調査した。

2) 次に花粉情報をもとに実施される初期療法についてはステップアップの治療がガイドラインで推奨されている。我々は重症化を抑制することが患者のQOLの改善に繋がると考え、鼻噴霧用ステロイド薬による初期療法を従来の第2世代抗ヒスタミン薬のそれと比較検討するパイロットスタディを実施した。

3) さらに、花粉症の根治療法としての免疫療法の作用機序を解明するための予備調査としてスギ抗原特異的メモリーT細胞の季節変動について、薬物治療群と正常群を対象に検討した。

2 研究方法

1) 2002年～2005年の山梨大学におけるDSによる花粉観測データとKH-3000による計測データ(24時間値)を比較し総飛散数の相関を検討した。次に、2005年3月19日と4月9日の山梨大学にお

けるDSによる1時間ごとの花粉観測データとKH-3000による計測データ(1時間値)との比較検討を行った。

2) 対象患者はスギ花粉症の既往をもつ20歳以上のスギ花粉症患者とした。(この研究は山梨大学倫理委員会の承認を得ている)塩酸オロパタジンを1日2回経口投与する群、プロピオン酸フルチカゾン点鼻液を1日2回投与する群にランダムに群分けを行った。症状の増悪がみられた時点で併用療法として、塩酸オロパタジン群にはプロピオン酸フルチカゾン点鼻液を、プロピオン酸フルチカゾン点鼻液群には塩酸オロパタジンを併用し、スギ花粉飛散終了まで行った。試験薬の有効性評価には鼻症状、眼症状、日常生活支障度を鼻アレルギー診療ガイドラインに準じて日誌に記載してもらい解析した。

3) 対象は2006年のスギ花粉症シーズンにスギ花粉症にて薬物療法を受けた患者群とスギ花粉などの吸入抗原に感作されていない健常者(正常群)である。(この研究は山梨大学倫理委員会の承認を得ている)各々から花粉飛散前、飛散ピーク時期、飛散終了後に採血を行った。単核球を分離し付着細胞から樹状細胞を誘導。樹状細胞によるスギ抗原の提示を行い、ELISPOT ASSAYによりスギ抗原特異的メモリーT細胞を検討した。

### 3 研究結果

1) 花粉飛散が多い年 (1,500 個~6,000 個/cm<sup>2</sup>) の花粉飛散総数の相関係数は、 $r = 0.7$  以上と比較的良好な相関が得られた。一方、花粉飛散総数が数 100 個/cm<sup>2</sup> 程度と極端に少ない年では両者の相関係数は  $r = 0.2$  程度であった。花粉の少ない年は工事などで微細な粉塵の影響を受けることが分かった。次に、1 時間ごとの花粉観測データの比較では、DS による 3 月 19 日のスギ飛散のピーク時刻は 16 時、4 月 9 日のヒノキ飛散のピーク時刻は 14 時であった。KH-3000 によるそれは 19 時および 13 時であり若干のずれがあるが、1 時間値における DS と KH-3000 の相関は相関係数  $r = 0.8286$  と良好であった。また、KH-3000 による花粉飛散の日内変動について、スギは 14 時頃から上昇を示し 15 時~17 時にピークに達しその後は 24 時頃まで徐々に減少、一方、ヒノキ飛散は 10 時頃から上昇し始め 14 時頃ピークに達し 19 時頃まで減少することがわかった。

2) 鼻噴霧用ステロイド薬による初期療法は、本格飛散後の症状増悪を抑え、特に飛散ピーク時の鼻閉を中心とした総合鼻症状を有意に抑制することがわかった。

3) 正常群ではスギ特異的メモリーTh2 細胞は季節変動を示さなかった。一方、IL-10 産生メモリー (いわゆる制御性) T 細胞はシーズン終了後には前に比較し有意に高値を示した。患者群では、スギ特異的メモリーTh2 細胞および IL-10 産生メモリーT 細胞いずれも飛散前から高値を示しシーズン中それが持続した。

### 4 考察

本格飛散期の花粉情報はリアルタイムで送られることに意義があり治療戦略に有用である。2,000 個/cm<sup>2</sup> 程度の平均的な飛散数以上の年であればリアルタイム花粉モニタの有用性が高く 1 時間ごとのデータも信頼できるものである。スギとヒノキ花粉で飛散のピーク時間が異なることも今回見つかった事実であり花粉回避指導に有効利用できるものと考えられる。

花粉症の初期療法は飛散ピーク時の症状緩和を目的に施行される治療法である。このためには早期からアレルギー炎症を抑制する薬剤の使用が理にかなっていると思われる。その後の併用療法との関連も含め今後さらに検討を要する。

スギ抗原特異的メモリーT 細胞の検討では、正常群でスギ花粉の暴露により IL-10 産生のメモリーT

細胞が誘導される可能性が示唆される。一方で、花粉症患者ではすでにこれが誘導されているが機能的に作動していない可能性もある。今後免疫療法によるこれらメモリーT 細胞の変動および花粉症患者における制御性 T 細胞の機能解析が必要と考える。

### 5 評価

#### 1) 達成度について

リアルタイム花粉モニターを用いた花粉観測の解析では、ダーラム型との比較を 5 年間にわたって行い平均的飛散年での有用性を示すことができた。また、花粉症の初期療法に関する検討では、鼻噴霧用ステロイド薬が選択肢のひとつとして有用であることを示唆するデータを得ることができた。スギ抗原特異的メモリーT 細胞に関する検討では、患者群で制御性 T 細胞の機能異常の可能性が示唆されるデータを得ることができた。以上よりいずれも計画していた目的を達成することができたと考えられる。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

平均的な花粉飛散年においてはリアルタイム花粉モニターの有用性が明らかとなり今後花粉情報提供のツールとして患者医師に与える恩恵は大きい。初期療法における鼻噴霧用ステロイド薬の有用性はガイドラインでの位置づけを大きく変える可能性がある。

#### 3) 今後の展望について

リアルタイム花粉モニターは現時点で有用であるが今後機器の改良にも期待したい。初期療法における鼻噴霧用ステロイド薬の有用性についてはエビデンスとなる臨床試験を行う予定である。また、花粉症根治療法となる免疫療法の作用機序を解明するために花粉症患者における制御性 T 細胞の機能について詳細な検討を今後加える必要がある。

#### 4) 研究内容の効率性について

花粉症は季節性の疾患であり患者を対象とする場合研究期間はその季節限定にならざるを得ないが、いずれの研究も効率よくまとめることができた。

### 6 結論

リアルタイム花粉モニターのデータを活用し初期療法として鼻噴霧用ステロイド薬を早期から使用することにより患者の QOL は改善すると推察される。また根治療法としての免疫療法の機序解明には制御性 T 細胞の機能解析が重要である。